UNTERSUCHUNGEN ZUR INJEKTIONSBEHANDLUNG VON TAUBEN (Columba livia Gmel-, 1789 var. domestica) MIT SULFAMETHAZIN, SULFAMETHOXYDIAZIN UND SULFADIMETHOXIN

PETRA AUFINGER

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546002_0010

Aus dem Institut für Geflügelkrankheiten
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof.Dr.Josef Kösters

Untersuchungen zur Injektionsbehandlung von Tauben (Columba livia Gmel-, 1789 var. domestica) mit Sulfamethazin, Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin.

Inaugural Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Petra Aufinger
aus Konradsreuth

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. J. Kösters

Korreferent: Priv.Doz. Dr. Dr. habil. H. Petry

Tag der Promotion: 27. Juli 1984

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

In Dankbarkeit

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Literatur	2
2.1	Physikalisch-chemische und biologische Parameter	2
2.1.1	Sulfamethazin	2
2.1.2	Sulfamethoxydiazin	3
2.1.3	Sulfadimethoxin	3
2.2	Wirkungsmechanismus	5
2.3	Resistenz	5
2.4	Verträglichkeit und Toxizität	6
2.5	In-vitro-Aktivität	10
2.5.1	Sulfamethazin	11
2.5.2	Sulfamethoxydiazin	12
2.5.3	Sulfadimethoxin	13
2.6	In-vivo-Aktivität	14
2.6.1	Sulfamethazin	14
2.6.2	Sulfamethoxydiazin	15
2.6.3	Sulfadimethoxin	16
2.7	Therapeutisch wirksame Sulfonamidkonzentration im Blut	17
2.8	Dosierung	18
2.9	Untersuchungen über Sulfonamidkonzentrationen in Blut und Gewebe	19
2.9.1	Sulfamethazin	19
2.9.2	Sulfamethoxydiazin	21
2.9.3	Sulfadimethoxin	22
3.	Eigene Untersuchungen	23
3.1	Material	23
3.1.1	Versuchstiere	23
3.1.2	Chemikalien und Lösungen	25
3.1.3	Sulfonamidpräparate	25
3.2	Methoden	26
3.2.1	Prüfung des klinischen Verhaltens	26
3.2.2	Applikation der Sulfonamide	26

		Seite
3.2.3	Blutentnahme	26
3.2.4	Entnahme der Gewebeproben	27
3.2.5	Sulfonamidnachweis	27
3.2.5.1	Sulfonamidnachweis im Blut	27
3.2.5.1.1	Untersuchungsablauf	28
3.2.5.1.2	Bezugssystem	29
3.2.5.2	Sulfonamidnachweis in den Organen	31
3.2.6	Histologie	32
3.2.7	Statistische Auswertung	32
3.3	Versuchsplanung	33
3.3.1	Versuch I	34
3.3.2	Versuch II	34
3.3.3	Versuch III	34
3.3.4	Versuch IV	35
3.3.5	Versuch V	35
3.3.6	Versuch VI	36
3.3.7	Versuch VII	36
4.	Ergebnisse	37
4.1	Versuche I, II, III	37
4.1.1	Sulfamethazinkonzentration im Blut	37
4.1.2	Sulfamethoxydiazinkonzentration im Blut	42
4.1.3	Sulfadimethoxinkonzentration im Blut	47
4.2	Versuche IV, V	53
4.2.1	Sulfamethazinkonzentration im Blut nach Mehrfachbehandlung	53
4.2.2	Sulfadimethoxinkonzentration im Blut nach Mehrfachbehandlung	57
4.3	Versuch VI	60
4.3.1	Sulfamethazinkonzentration im Gewebe	60
4.3.2	Sulfamethoxydiazinkonzentration im Gewebe	63
4.3.3	Sulfadimethoxinkonzentration im Gewebe	66

		Seite
4.4	Versuch VII	69
4.4.1	Histologische Organbefunde nach einmaliger Sulfamethazinapplikation	69
4.4.2	Histologische Organbefunde nach einmaliger Sulfadimethoxinapplikation	70
4.4.3	Histologische Organbefunde nach dreimaliger Sulfadimethoxinapplikation	72
4.4.4	Histologische Organbefunde nach einmaliger Sulfamethoxydiazinapplikation	73
5.	Diskussion	74
6.	Zusammenfassung	84
	Summary	86
	Resumen	88
7.	Literaturverzeichnis	90
8.	Kürzelverzeichnis	104

1. Einleitung

In der Geflügelmedizin stellt die chemotherapeutische Bekämpfung von bakterien- und protozoenbedingten Infektionskrankheiten durch Sulfonamide eine häufige Behandlungsform dar. Meist erfolgt die Applikation der Sulfonamide über das Trinkwasser oder das Futter. Der Nachteil dieser Medikationsform liegt vor allem in der Schwierigkeit, jedes einzelne kranke Tier zu erreichen; Verdünnungsfehler, Entmischung oder fehlende Wirkstoffaufnahme spielen eine nicht unwesentliche Rolle.

Vor allem Tauben reagieren nach allgemeiner Ansicht sehr stark auf geschmackliche Veränderungen des Trinkwassers und neigen im Krankheitsfall zu Nahrungsverweigerung, so daß durch verminderte Wirkstoffaufnahme die Gewährleistung einer therapeutisch wirksamen Sulfonamidkonzentration im Blut in Frage gestellt ist. Somit erweist sich für Tauben die perorale Arzneimittelzufuhr bei Infektionskrankheiten, die einer sicheren und schnellen Therapie bedürfen, als oft nur unzulängliche Medikationsform.
Der Vorteil einer intramuskulären Injektionstherapie liegt vor allem in der exakten Dosierungsmöglichkeit für jedes einzelne Tier und im raschen Wirkungseintritt; auch werden Tiere, die nicht mehr in der Lage sind, Futter und Wasser aufzunehmen, in die Behandlung einbezogen. Dem gegenüberzustellen sind der hohe Arbeitsaufwand und die daraus, sowie aus der Arzneiform resultierenden höheren Kosten. Doch rechtfertigen wertvolle Zuchttiere und der Liebhaberwert der Tiere sicherlich eine Injektionstherapie.
Untersuchungen über parenteral applizierte Sulfonamide liegen für Tauben nicht vor, ebenso kaum Angaben zu Dosierungen oder Sulfonamidkonzentrationen im Blut und Gewebe.

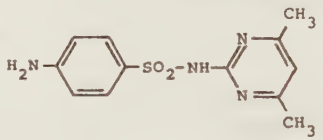
In dieser Arbeit sollen vergleichend Verträglichkeit, Dosierungen und Wirkstoffkonzentrationen dreier intramuskulär applizierter Sulfonamide in Blut und Gewebe geprüft werden sowie histologische Veränderungen der Injektionsstellen, der Stoffwechsel- und Ausscheidungsorgane.

2. Literatur

2.1 Physikalisch-chemische und biologische Parameter

2.1.1 Sulfamethazin

In dieser Arbeit wird die in der englischsprachigen Literatur gebräuchliche chemische Bezeichnung Sulfamethazin gewählt. Bei Sulfamethazin handelt es sich um das 6-Sulfanilamido-4,6-dimethylpyrimidin mit nachstehender Strukturformel:

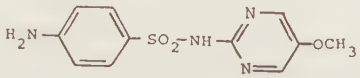


Das Molekulargewicht beträgt 278.3 (HUNNIUS 1975), der Schmelzpunkt liegt bei 199°C (LIST, HÖRHAMMER 1969). Die Reinsubstanz ist ein weißes, kristallines, geruchloses, schwach bitter schmeckendes Pulver (MERCK 1961) von einer Löslichkeit in Wasser bei 37°C und pH 7 von 209 mg% und einem pks von 7,4 (HEGNER 1980). Das Na-Salz des Sulfonamids hat ein Molekulargewicht von 300,32, ist leicht löslich in Wasser und wenig löslich in Alkohol (MERCK 1961).

Sulfamethazin bezeichneten WALTER und HEILMEYER (1969) als Kurzzeit-Sulfonamid beim Menschen, LÜDERS, LAI und HINZ (1974) als Mittelzeit-Sulfonamid beim Geflügel und SIMUNEK (1978) bei Säugetieren als Langzeit-Sulfonamid. Die Halbwertszeit liegt für den Menschen bei 7 - 8 Stunden (WALTER, HEILMEYER 1969), für die Legehenne bei 17,75 Stunden (BLOM 1975). Nach einmaliger oraler Gabe wird der maximale Blutspiegel nach 2 - 4 Stunden erreicht. Etwa 50% des Sulfonamides sind nach 24 Stunden ausgeschieden. Circa 30 - 50% liegen in der acetylierten Form vor (WALTER, HEILMEYER 1969), beim Küken beträgt die Acetylierungsrate 12 - 15% (BANKOWSKI 1949). Die Proteinbindung liegt bei 80 %. Die Substanz wird schnell mit dem Harn ausgeschieden, wobei Rückresorption stattfindet (HEGNER 1980). Metabolisierungsprodukte, entstehend durch Acetylierung, Glukuronierung, Hydroxylierung und Sulfatesterbildung sind im Harn nachweisbar.

2.1.2 Sulfamethoxydiazin

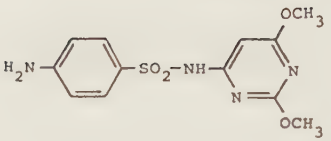
Bei Sulfamethoxydiazin handelt es sich um das 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin mit nachstehender Strukturformel:



Das Molekulargewicht beträgt 280,32 (WALTER, HEILMEYER 1969), der Schmelzpunkt liegt bei 212°C (BÜNGER, KOCH 1961). Die Reinsubstanz ist ein farbloses, kristallines, bitter schmeckendes Pulver von einer Löslichkeit in Wasser bei 37°C und pH 7 von 77 mg% (WALTER, HEILMEYER 1969) und einem pks von 7 (HEGNER 1980).
Die Substanz ist ein langwirkendes Sulfonamid mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden (HAPKE 1980), das schnell resorbiert wird. Nach einmaliger oraler Dosis wird nach 4 Stunden ein maximaler Blutspiegel erreicht und 48 Stunden nach oraler Applikation von 1 g ist der Serumspiegel noch zu 50 % des Anfangsgehaltes vorhanden. Etwa 10 % liegen in der acetylierten Form und 75 - 80 % an Serumproteine gebunden vor. Die Konzentration in der Cerebrospinalflüssigkeit erreicht 1/3 der Konzentration des Blutes. Die Substanz wird langsam mit dem Harn ausgeschieden, wobei Rückresorption erfolgt. 50 % liegen im Urin unverändert vor, 20 % in der acetylierten Form und in Form anderer Metaboliten, wovon eine das Glucuronid-Konjugat ist (LIST, HÖRHAMMER 1969).

2.1.3 Sulfadimethoxin

Bei Sulfadimethoxin handelt es sich um das 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazin mit nachstehender Strukturformel:



Das Molekulargewicht beträgt 310,34 (WALTER, HEILMEYER 1969) und der Schmelzpunkt liegt bei 197-202°C (LIST, HÖRHAMMER 1969). Die Reinsubstanz ist ein weißes, kristallines, geruchloses, nahezu geschmackloses Pulver von einer Löslichkeit in Wasser bei 37°C und pH 7 von 55 mg% (WALTER, HEILMEYER 1969) und einem pks von 6,1 (HEGNER 1980).
Sulfadimethoxin ist ein langwirkendes Sulfonamid, die Halbwertzeit beträgt 40 Stunden (HAPKE 1980). Nach einmaliger Dosis von 2 g oral wird ein maximaler Blutspiegel in 4 - 6 Stunden erreicht. Mindestens 50 % dieser Konzentration sind noch nach 24 Stunden nachweisbar. Etwa 10% liegen in der acetylierten Form vor und nur wenig als Glukuronid. Die Plasmaproteinbindung beträgt circa 95 %, die Diffusion in die Cerebrospinalflüssigkeit ist gering. Die Substanz wird langsam durch die Nieren ausgeschieden, wobei tubuläre Resorption stattfindet. Etwa 5 % werden unverändert ausgeschieden, 15 % in der acetylierten Form und der Rest als Glukuronid, einem gut löslichen, bakteriologisch inaktiven Derivat (LIST, HÖRHAMMER 1969).
Laut ADAMSON et al. (1970) scheidet das Haushuhn N^1-Glucuronid nicht als Hauptmetaboliten aus.

Bei der Ratte beträgt die Sulfadimethoxinausscheidung in der acetylierten Form nach einmaliger Applikation etwa 20 %, nach mehrfacher Gabe 58-65% (RANDALL et al. 1959). Bei Kaninchen und Meerschweinchen ist das N^4-Acetylsulfadimethoxin als der Hauptmetabolit im Harn anzusehen, beim Hund wird das Sulfonamid vorwiegend unverändert ausgeschieden (BRIDGES et al. 1968).

Die physikalisch-chemischen und biologischen Angaben zu den Sulfonamiden beziehen sich, soweit nicht anders vermerkt, auf die Humanmedizin.

Für das Geflügel sind die Angaben über Metabolisierungsvorgänge der Sulfonamide nicht bedenkenlos zu übernehmen. Zwar liegen Daten über das Acetylierungsvermögen des Hausgeflügels vor, auch ist laut BRUNE (1973) in den kleinsten Granula (0,1 - 0,5 µm), die auch in Makrophagen und Thrombozyten vorkommen, ß-Glukuronidase nachweisbar und PLATE (1983) sowie JOHANNES et al. (1983) bestätigen für Pute und Huhn das Glucuronierungsvermögen für Chloramphenicol, doch stehen genauere Untersuchungen noch aus.

2.2 Wirkungsmechanismus

Die antibakterielle Wirkungsweise der Sulfonamide beruht auf einer Störung der mikrobiellen Folsäure-Synthese infolge einer kompetitiven Hemmung der para-Aminobenzoesäure (FORTH et al. 1977).

2.3 Resistenz

Die Resistenzsituation hat sich im Laufe der Jahre zunehmend verschlechtert. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, muß heute im gesamten Erregerspektrum mit resistenten Stämmen in unterschiedlicher Frequenz gerechnet werden. Das trifft neben den Enterobakterien (bis zu 50 %) z.B. auch für Streptokokken, Pneumokokken und Meningokokken zu. Einige Autoren berichten von einem erheblichen Wirkungsverlust des Sulfamethazins bei Kokzidien in den letzten Jahren. SCUPIN (1966) führt dies auf eine Resistenzentwicklung der Kokzidien gegen Sulfamethazin zurück, genaue Untersuchungen liegen nicht vor. Eine Resistenzentwicklung während der Therapie wird dagegen nur selten beobachtet. Zu den einzelnen Sulfonamiden besteht eine Kreuzresistenz. Der Resistenzmechanismus ist nicht einheitlich und Einzelheiten sind noch weitgehend unbekannt. Bei Pneumokokken und E. coli hat man gefunden, daß das betroffene Enzym (Dihydropteroinsäure-Synthetase) in resistenten Zellen eine verminderte Affinität für Sulfonamide aufweist (FORTH et al. 1977).

2.4 Verträglichkeit und Toxizität

Sulfamethazin, Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin haben sich bei Einhaltung der Dosierungsvorschriften im Einsatz gegen Kokzidien, Toxoplasmen und bakterielle Infektionserreger von Hausgeflügel und Säugetier als gut verträgliche, gewebsfreundliche Therapeutika bewährt (BOTTORFF, KISER 1947; BENTHIEN 1959; HAUSER 1959; HECHT et al. 1961). Gewebsuntersuchungen bei Kaninchen nach i.m.-Verabreichung von 100 mg Sulfamethoxydiazin/kgKgw. ergaben weder Degenerationen noch Nekrosen im Injektionsbereich (DRAGHICI et al. 1975). Auch HEIDDRICH und BENTHIEN (1960) konnten bei Schweinen nach i.m. oder s.c. Applikation von 50 ccm einer 20%igen Sulfamethazin-Lösung keinerlei Gewebsreizung erkennen. RANDALL et al. (1959) untersuchten die lokale Verträglichkeit von Sulfadimethoxin (Madribon ^{R}) durch Bestimmung der lokalen Toleranz am Kaninchenauge. Dabei wurden täglich 0,1 ml einer 10%igen Lösung acht Tage hindurch auf die Conjunktiva getropft. Es konnte keine Reizung festgestellt werden, die Verträglichkeit der Sulfadimethoxin-Lösung entsprach der einer 0,9% Kochsalzlösung.
Gewichtsverluste und Kumulation konnten nicht bestätigt werden (BOTTORFF, KISER 1947; RANDALL et al. 1959; FUST et al. 1960; BÜNGER, KOCH 1961). NEUMANN (1972) applizierte oral jungen Hähnen 40 Tage lang Sulfamethazin und Sulfadimethoxin über das Futter in Konzentrationen zwischen 0,0125-0,5% und stellte keine Gewichtsverluste fest. Nach 24-stündiger Sulfamethazin-Aufnahme über das Trinkwasser in einer Konzentration von 0,1% kumulierte das Sulfonamid nicht (KRIEG, SIEGMANN 1967).

KISER et al. (1948) stellten bei der Verabreichung von Sulfonamiden mit dem Futter eine Reduktion der Wasser- und Futteraufnahme mit daraufhin abfallendem Sulfonamid-Blutspiegel fest. Dieses bestätigten später LÜDERS et al. (1974) bei Applikation von Sulfamethazin und Sulfaquinoxalin über das Trinkwasser bei Broilern und Legehennen (LÜDERS, LAI 1973). Jedoch liegen viele gegenteilige Berichte vor, denen zufolge während einer Sulfonamidbehandlung keine Beeinträchtigung der Wasseraufnahme zu verzeichnen war (HAUSER 1959; KRIEG, SIEGMANN 1967, KUMMERFELD

1977).

Bei Einhaltung der Dosierungsvorschriften wurden kaum toxische Nebenwirkungen bestätigt (BOTTORFF, KISER 1947; MITROVIC 1967; DRAGHICI et al. 1975), wobei Sulfonamide für ältere Tiere grundsätzlich weniger toxisch sind als für junge Tiere (SIMUNEK et al.1978). Hinzuweisen ist auf das Auftreten hämorrhagischer Diathesen nach längerer prophylaktischer oder therapeutischer Verabreichung von Sulfonamiden. Ebenso kann laut SIMUNEK (1978) die oft empfohlene 3-tägige Kokzidiose-Behandlung der Hühner mit Sulfamethazin oder Sulfaquinoxalin mit Nebenerscheinungen in Form des hämorrhagischen Syndroms verbunden sein. Schwerwiegende Nebenwirkungen werden auch von anderen Autoren vor allem dem Sulfaquinoxalin zugeschrieben, das sowohl in therapeutischer als auch in exzessiver Dosierung verzögerte Blutgerinnung und Thromboplastinzeitverlängerung verursachte (CUCKLER, OTT 1955).
Nach einer Kokzidieninfektion traten bei Küken nach Sulfamethazinverabfolgung über das Trinkwasser für die Dauer von 3 Wochen vermehrt Todesfälle unter den Erscheinungen des hämorrhagischen Syndroms auf (GREUEL 1964).
DORN (1964) stellte beim Huhn nach Sulfaquinoxalin- und Sulfamethazingaben über das Futter in Konzentrationen von 0,1% eine nur geringfügige Beeinflussung der Thromboplastinzeit fest, jedoch eine ausgeprägte Thrombopenie. GYLSTORFF und TETTENBORN (1966) beschreiben Krankheitsausbrüche in zwei Hühnerherden nach Sulfaquinoxalintherapie. Neben hochgradiger Anämie und Thrombopenie wurde bei spontan erkrankten Tieren eine Agranulozytose beobachtet. Experimentell konnte durch subtherapeutische Sulfaquinoxalingaben bei früher erkrankten Tieren wiederum Agranulozytose sowie geringgradige bis mittelgradige Anämie und Thrombopenie hervorgerufen werden. Hierbei handelte es sich nicht um Vergiftungserscheinungen. Als Wirkungsweise wird vielmehr eine allergisch-anaphylaktische Reaktionsweise sensibilisierbarer Tiere angenommen.

Untersuchungen über weitere allergische Reaktionen unter Beteiligung von Haut, Schleimhäuten, Gefäßen, Gelenken und des Nervensystems lagen für Vögel nicht vor.
Auch können durch Sulfonamide Veränderungen der Bluteiweißwerte verursacht werden. MILOVANOV und MURYI (1975) applizierten 90 - 100 Tage alten Hennen täglich oral 0,1 g Sulfamethazin pro kg/Kgw. und stellten einen Abfall von Blutalbumin und α-Globulin bei gleichzeitigem Anstieg von ß- und γ-Globulin nach 5 Tagen Behandlung fest. Die ß-Globuline sanken nach zehn Tagen auf normale und subnormale Werte ab. Die α-Globuline stiegen nach zehn Tagen stark an, blieben jedoch während der gesamten Behandlungsdauer im subnormalen Bereich. Der Albuminwert lag stets unter der Norm und erholte sich nach fünfzehn Tagen.

Nach Sulfadimethoxintherapie ergaben Reinfektionen mit Eimeria tenella, daß unter dem Schutz der Sulfadimethoxin-Therapie eine gute Immunität ausgebildet worden war (MITROVIC, BAUERNFEIND 1967). SIMUNEK et al.(1982) konnten bei Schweinen nach Injektion von Na-Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin eine Steigerung der Phagozytoserate der neutrophilen Granulozyten feststellen. Nach Untersuchungen von RANDALL et al. (1959) vertrugen Kaninchen 6 Tage hindurch 500 mg Sulfadimethoxin (Madribon ^{R}) pro kgKgw. ohne Veränderungen im Blutbild. Bei der histologischen Untersuchung wies die Leber eine leichte Granulation des Zytoplasmas auf. Die Behandlung von Hunden mit 400 mg/kg Kgw. Sulfadimethoxin über 4 Wochen führte ebenfalls nicht zu pathologischen Veränderungen des Blutbildes, vereinzelt traten gastrointestinale Störungen in Form von Erbrechen auf.
Allerdings reagierten Ratten nach Sulfadimethoxinbehandlung in therapeutischer Dosierung stets mit einer ausgeprägten Hyperplasie der Thyreoidea, was auch von ASTWOOD et al. (1943) bestätigt wird.
MacKENZIE C.G. und J.B. (1942) applizierten Hunden, Ratten Mäusen und Küken Sulfaguanidin und sowohl Ratte und Maus, als auch Hund reagierten mit einer ausgeprägten Hyperämie und Hyperplasie der Schilddrüse. Bei den Küken beeinflußte das Sulfonamid

den Funktionszustand der Thyreoidea nicht, die histologischen Befunde lagen in der Norm.
Laut VOGEL (1970) verursachen Sulfonamide bei Tauben, wenn sie während der Mauser gegeben werden, ausgeprägte Federstörungen, die zu völliger Flugunfähigkeit führen können.
Die vor allem durch die Applikation schwer löslicher Sulfonamide hervorgerufenen Nierenschädigungen sind bei Sulfamethazin, Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin nur nach Überdosierung zu beobachten. Nach 6-tägiger Behandlung mit 500 mg Sulfadimethoxin (Madribon ^{R}) pro kgKgw. konnte in den Nieren von Kaninchen keine intratubuläre Kristallbildung nachgewiesen werden (RANDALL et al. 1959). Um die Bildung von Nierenkonkrementen eingehender zu prüfen, bekamen Ratten eine einmalige intraperitoneale Injektion von 300 und 700 mg/kgKgw. Sulfadimethoxin. Bei der Sektion konnten weder Harnstauungen noch Kristalle nachgewiesen werden, während des Versuchs waren keine Ratten gestorben (RANDALL et al. 1959). SIMUNEK (1978) konnte durch einmalige Gabe von 1g/10 kgKgw. Sulfamethoxydiazin bei Schwein, Ziege, Rind und Kaninchen Nierenschädigungen hervorrufen.
Nach Applikation von Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin fanden HERA und NEUMANN (1970) bei Schweinen sulfonamidbedingte pathologische Veränderungen der Nieren und des Blutbildes.
DRAGHICI et al. (1975) verabreichten Mäusen, Geflügel, Schweinen, Kälbern, Ziegen und Schafen 100 mg/kg Kgw. Sulfadimethoxin p.o., i.v. und i.m. und stellten ein nur unbedeutendes Ausfällungsrisiko in der Niere fest. Untersuchungen bei Ziege und Schaf erbrachten keine Veränderungen des Differentialblutbildes, der Transaminasen und der Glukose- und Harnstoff-N-Werte, die Vitamin-K-Synthese wurde ebenfalls nicht beeinträchtigt.

Die akute Toxizität (LD_{50}) von Sulfamethazin wurde von STANKOWA et al. (1983) an 1- und 4-Wochen alten Hühnern nach individueller Instillation des Sulfonamides in den Kropf ermittelt. Für die jüngeren Tiere liegt die LD_{50} bei 3.9 g/kg Kgw. und für die älteren Tiere bei 11,85 g/kg Kgw.. Symptome einer akuten Sulfonamidvergiftung traten in Form von Schäden des Nervensystems auf, Leber- und Nierenschädigungen lagen in allen Fällen vor.

Die akute Toxizität von Sulfamethoxydiazin liegt für Mäuse bei 16 g/kg Kgw., wenn das Sulfonamid als Suspension in Gummi arabicum per os verabreicht wird und bei 3 g/kg Kgw. nach Verabreichung von Sulfamethoxydiazin als Na-Salz-Lösung (HECHT,et al. 1961).

Wie Untersuchungen von Randall et al. (1959) an Mäusen ergaben, liegt die LD_{50} bei oraler Verabreichung von Sulfadimethoxin bei 16 g/kg Kgw.. Bei Ratten betrug die LD_{50} bei oraler Applikation 20 g/kg Kgw..

2.5 In-vitro-Aktivität

Sulfonamide haben einen weiten Bereich antimikrobieller Aktivität. Es werden Kokzidien und Toxoplasmen und sowohl grampositive als auch gramnegative Mikroorganismen erfaßt, wobei für einzelne Präparate unterschiedliche Bandbreiten des Wirkungsspektrums und der Wirkungsintensität vorliegen (WALTER, HEILMEYER 1969). NEIPP et al.(1958) untersuchten mehrere Sulfonamide auf ihre Wirksamkeit. Es stellte sich heraus, daß alle geprüften Sulfonamide gegenüber gramnegativen Bakterien einen stärkeren Effekt zeigten als gegenüber grampositiven Bakterien.

2.5.1 Sulfamethazin

Folgende minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) werden nach FLORESTANO und BAHLER (1952) für Sulfamethazin angegeben:

Tabelle 1:

Bakterien	Minimale Hemmkonzentration (µg/ml)	Nährmedium
Aerobacter aerogenes	25	S
Brucella bronchiseptica	25	S + C
Corynebacterium pyogenes	800	P-P-B
Diplococcus pneumoniae (type 1)	25	R-G-B
Escherichia coli	0,8	S
Pasteurella boviseptica	12,5	B 128
Pasteurella suiseptica	50	B 128
Salmonella choleraesuis	200	S + C
Salmonella enteritidis	400	S + C
Salmonella pullorum	200	S + C
Salmonella typhimurium	50	S + C
Shigella dysenteriae	3,1	S + C
Shigella gallinarum	800	S + C
Staphylococcus aureus	100	ST
Streptococcus agalactiae	200	P-P-B
Streptococcus pyogenes	200	G-H-B
Vibrio cholerae	6,3	S + C

S = Synthetisches Medium nach SAHYUN et al.
S + C = Synthetisches Medium nach SAHYUN et al. + 1 % Casamine Säure
ST = Synthetisches Medium nach STRAUSS
P-P-B = Proteose-Peptan-Bouillon No. 3
G-H-B = Gehirn-Herz-Bouillon
B 128 = Bouillon No. 128
R-G-B = Rindfleisch-Glucose-Bouillon

2.5.2 Sulfamethoxydiazin

DRAGHICI et al. (1975) wiesen für Sulfamethoxydiazin hohe bakteriostatische Aktivität gegenüber Staph. aureus, E.coli, E. coli 129, Proteus vulgaris, Enterobacter, Shigella, Salmonella SA 2 nach.
Folgende minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) werden nach KNOTT et al. (1961) für Sulfamethoxydiazin angegeben:

Tabelle 2:

Bakterien	Minimale Hemmkonzentration (µg/ml) in flüssigen Nährmedien		
	B	S	N
Streptococcus pyogenes aureus SG 511	4,1	0,4	5
Streptococcus pyogenes Mörner	0,2	0,3	
Streptococcus pyogenes Wachsmuth		0,7	20
Streptococcus pyogenes aur. ATCC 6538			41
Klebsiella pneumoniae ATCC 8045	2,6	0,7	8
Escherichia coli haem. 295 V	0,5	0,6	5
Escherichia coli mutaflor	0,3	1,2	3,2
Escherichia coli 2380		0,5	
Escherichia coli 0111/134	26,0	1,7	
Salmonella typhosa	>5	0,6	12,0
Salmonella enteritidis Gärtner	3,2	0,9	12,0
Salmonella paratyphi B		1,2	20,0
Pseudomonas aeruginosa		3,2	
Bacillus proteus	6,5		
Bacillus proteus 174	8,0		
Bacillus proteus OX 19	1,6		

B = Busam-Medium
S = Sauton-Lösung
N = Nordmark-Medium

2.5.3 Sulfadimethoxin

Folgende minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) werden nach FUST et al. (1960) für Sulfadimethoxin angegeben:

Tabelle 3:

Bakterien	Minimale Hemmkonzentration (µg/ml)
Staph.aur.Smith Nu	15,6
N.meningitidis Nu	1,68
Salm. typhosa P 58a Nu	3,9
Klebsiella pneum. Nu	3,9
Escherichia coli J Nu	1,9
Escherichia coli Typ O 125 Nu	10
Proteus vulg. Nu	1,9
Shig. flexneri Nu	10
Staph.aur.Schoch Ba	10
Streptococcus haem. ß-15 Ba	10
Proteus vulg. Ba	5
Escherichia coli 1346 Ba	10
Escherichia coli Typ O 126 Nu	19,5
Escherichia coli Typ O 128 Nu	39
Klebsiella pneum. DHD Ba	10
Salm. schottmülleri Nu	125
Pneum. I 6301 Nu	500
Pseudomonas aeruginosa Nu	>2000
Streptococcus haem. ß-4 Nu	2000
Pneumo. I Ba	500
List. monocytogenes Nu	1000
Past. multocida Nu	>2000
Escherichia coli Typ O 119 Nu	195
Pseudomonas aeruginosa Ba	500
Salm. typhimurium Be Ba	100
Entero. haem. III MP Ba	0,3
Mycob. tbc. H 37 Rv Ba	2,4

Nährmedium von ADAMS und ROE für Tuberkelbazillen von DUBOS

Die MHK wurden mit dem Sulfonamidpräparat Madribon ^{R} ermittelt

2.6 In-vivo-Aktivität

Die antibakterielle in-vitro-Aktivität eines Sulfonamides ist nicht grundsätzlich der in-vivo-Aktivität des Chemotherapeutikums gleichzusetzen. So konnten SCHNITZER et al. (1958) in in-vitro-Versuchen mit nur sehr hohen Sulfadimethoxinkonzentrationen (Madribon^{R}) bei Streptococcus haemolyticus und Pasteurella multocida eine Hemmung erzielen, die gleichen Mikroorganismen reagierten im in-vivo-Versuch auf geringe Dosen sehr sensibel. Auch FUST et al.(1960) und BÜNGER et al. (1961) weisen auf unterschiedliche Wirkungsintensitäten von Sulfonamiden im in-vitro- und in-vivo-Versuch hin. Im Organismus wird der antibakterielle Effekt durch das Zusammentreffen mit der körpereigenen Abwehr in der Regel intensiviert.

2.6.1 Sulfamethazin

Als Anwendungsgebiete für das in der Arbeit verwendete Sulfamethazin-Präparat SULFOTROPIN ^{R} werden vom Hersteller bakterielle Primär- und Sekundärinfektionen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes sowie Allgemeininfektionen, septikämische Erkrankungen und Aufzuchtkrankheiten der Haussäugetiere angegeben.
In der Therapie der Taubenkokzidiose hat sich unter den Sulfonamiden vor allem die Anwendung wasserlöslicher Sulfamethazinmittel bewährt (HAUSER 1959).
In der CSSR wird Sulfamethazin bevorzugt zur Therapie der Geflügelkokzidiose eingesetzt(SIMUNEK 1978).
HAWKINS (1943) und SWALES (1944) bestätigten den erfolgreichen Einsatz von Sulfamethazin gegen Blinddarmkokzidiose beim Hausgeflügel.
WALETZKY und HUGHES (1946), ebenfalls ASPLIN et al.(1946) konnten mit Sulfamethazin, verabreicht als 0,1%ige bzw. 0,2%ige Lösung über das Trinkwasser, gute Ergebnisse in der Behandlung der Blinddarmkokzidiose bei Küken erzielen.

SIEGMANN (1959a) unternahm Therapieversuche zur Bekämpfung experimenteller Blinddarmkokzidiose. In verschiedenen Versuchsreihen, in denen er das Alter der Küken, den Infektionsmodus, die Oozystenzahl (Eimeria tenella) und den Behandlungsbeginn variierte, setzte er das Sulfamethazin SULMET ^{R} als 1%ige Lösung über das Trinkwasser neben 4 anderen Sulfonamiden ein. SULMET ^{R} reduzierte die Oozystenausscheidung drastisch und wird zur intermittierenden Behandlung über das Trinkwasser empfohlen.
In einer weiteren Arbeit untersuchte SIEGMANN (1959b) die antibakterielle Wirkung von Sulfamethazin bei massiver und subklinisch verlaufender Geflügelkokzidiose. Nach massiver Infektion der Küken erwies sich Sulfamethazin, als 1%ige Lösung über das Trinkwasser, verabreicht 72 Stunden nach der Infektion, als ausreichender Schutz für Küken. Bei den subklinisch infizierten Küken wurde durch einmalige Gabe von 0,1%igem Sulfamethazin-Trinkwasser eine ungestörte Entwicklung bis zur 11. Woche gewährleistet, es kam nicht zu erneuter Oozystenproduktion.

BOTTORFF und KISER (1947) reduzierten die Verluste durch die weiße Kükenruhr mit Sulfamethazin, appliziert als 0,5%ige bis 0,75%ige Lösung über das Futter.

Nach Infektion junger Enten mit Pasteurella anatipestifer konnte mit Sulfamethazin die Mortalitätsrate nicht beeinflußt werden (DEAN et al. 1970).

2.6.2 Sulfamethoxydiazin

Als Anwendungsgebiete für das in der Arbeit verwendete Sulfamethoxydiazin-Präparat BAYRENA-LÖSUNG 20% ^{R} werden vom Hersteller bakterielle Respirations- und Urogenitalerkrankungen, Mastitiden, Gastroenteritiden und Allgemeininfektionen der Haussäugetiere genannt.
In der Behandlung von weißen Mäusen, die mit Streptococcus pyogenes, Diplococcus pneumoniae, E. coli, Salmonella typhimurium und Klebsiella pneumoniae infiziert wurden, erwies sich Sulfamethoxydiazin in jedem Falle als hochwirksames Chemotherapeutikum (KNOTT et al. 1961).

2.6.3 Sulfadimethoxin

Als Anwendungsgebiet für das in der Arbeit verwendete Sulfadimethoxin-Präparat SULFADIMETHOXIN-NATRIUM 20%^{R} werden vom Hersteller bakterielle Infektionen des Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltraktes sowie fieberhafte Allgemeinerkrankungen, septikämische Erkrankungen, Mastitiden und Phlegmonen der Haussäugetiere angegeben. Auch wird der therapeutische Einsatz des Präparates bei Geflügelcholera und -schnupfen empfohlen.

SCHNITZER et al. (1958) setzten Sulfadimethoxin in-vivo gegen grampositive und gramnegative Keime ein und bestätigten für Sulfadimethoxin eine hohe Sensibilität aller Mikroorganismen. FUST et al. (1960) stellten an der infizierten Maus für nur kleine Dosen Sulfadimethoxin hohe antibakterielle Aktivität gegenüber grampositiven und gramnegativen Keimen fest.

TSUNODA (1963) untersuchte die chemotherapeutische Aktivität von 13 Sulfonamiden gegenüber Eimeria tenella und bestätigte Sulfadimethoxin in vivo die höchste Effektivität.

Über den Einsatz von Sulfadimethoxin in der Trinkwassertherapie der Kokzidiose der Hühner und Truthühner berichteten MITROVIC und BAUERNFEIND (1966). Sie konnten in Versuchen an über 1600 künstlich infizierten Küken nachweisen, daß die 6-tägige Verabreichung einer 0,05%igen Lösung von Sulfadimethoxin im Trinkwasser, beginnend 3 Tage nach der künstlichen Infektion der Tiere, eine gute Wirkung gegen die Eimeria-Spezies tenella, necatrix, acervulina, maxima, brunetti und mivati sowie gegen Mischinfektionen dieser Arten besitzt. Mit Versuchen an über 1000 Truthühnern belegten die beiden Autoren, daß Sulfadimethoxin schon in 0,025%iger Konzentration im Trinkwasser bei E.gallopavonis, E. meleagrimitis, E.adenoeides und Mischinfektionen dieser Arten gut wirkt.
Die prophylaktische Wirkung von Sulfadimethoxin gegen die Kokzidiose der Truthühner bestätigte MITROVIC (1968). Die Tiere wurden mit E.gallopavonis, E.meleagrimitis und E.adenoeides als Einzel- sowie als Mischinfektion infiziert. 3 Tage vor der In-

fektion setzte die Behandlung über das Futter in einer Konzentration von 0.0125% ein und wurde über 13 Tage hinweg mit Erfolg fortgesetzt.
Über Therapieversuche von ansteckendem Hühnerschnupfen und Geflügelcholera bei Truthühnern und Küken berichtet MITROVIC (1967). Die Behandlung über das Trinkwasser begann einerseits mit der Inokulation, andererseits 24 Stunden nach der Inokulation. Für beide Behandlungszeitpunkte erwies sich Sulfadimethoxin in einer Dosierung für Küken von 0,05% und für Truthühner von 0,025% als effektiv und sicher.

2.7 Therapeutisch wirksame Sulfonamidkonzentration im Blut

WELSH (1946) hat aufgrund seiner Versuche an mit Pasteurellen infizierten Mäusen für Sulfadiazin und Sulfathiazol einen Vollblutspiegel von 5 mg% direkt reagierendes Sulfonamid als therapeutisch wirksamen Blutspiegel gefunden und 5 mg% als auch für Sulfamethazin gültig postuliert. Seither wurde dieser Wert generalisierend für alle Sulfonamide von vielen Autoren als therapeutisch wirksame Mindestkonzentration im Blut von Haussäugetieren und Geflügel angenommen (u.a. MACLAY et al. 1947; KRIEG, SIEGMANN 1967; RIGHTER et al. 1971; LÜDERS et al. 1973).

SIMUNEK (1978) setzt den therapeutisch wirksamen Blutspiegel zwischen 5 mg% und 10 mg% an.
Laut REHM und RIEDER (1964), die 550 Rinder mit Sulfamethazin und Sulfadimethoxin therapierten, können für das Rind als therapeutisch notwendiger Sulfamethazin-Blutspiegel 5 mg% und als therapeutischer Sulfadimethoxin-Blutspiegel 2,84 mg% angenommen werden.
Auch BADER (1964) sieht einen Sulfadimethoxin-Blutspiegel von 2 mg% bis 3 mg% als einen beim Rind ausreichenden therapeutischen Mindestblutspiegel an.
Grenzwerte von 20 mg% sollten beim Menschen nicht überschritten werden (WALTER, HEILMEYER 1969).

Laut WÖHLER et al. (1961) ist für die Beurteilung eines Sulfonamides dessen Verteilung über das Blut in die Organe entscheidend, ausgedrückt durch das Verhältnis Blutgehalt : Gehalt in den Organen. Nach WÖHLER läßt ein Verhältnis von 3 : 1 auf eine gute Verteilung im Körper schließen.

2.8 Dosierung

Meist wird für Nutzgeflügel die Sulfonamid-Applikation über das Trinkwasser oder über das Futter empfohlen, wobei stets ähnliche Dosierungsvorschläge vorliegen. Man geht aus von Sulfonamidkonzentrationen zwischen 0,1 % und 0,2 % bzw. von 0,4 % und therapiert 3 bis 5 Tage lang über das Trinkwasser bzw. über das Futter, um eventuell nach einer Pause von 2 Tagen die Behandlung zu wiederholen (GORDEUK, LEARNED 1947; KRIEG, SIEGMANN 1967;; LÜDERS et al. 1974).

HAUSER (1959) empfiehlt zur Kokzidiosebehandlung der Taube eine Dosierung über das Trinkwasser von 50-65 mg pro Tier und Tag. Bei akuter Kokzidiose wird der Trinkwasserzusatz über 10 Tage fortlaufend und bei chronischer Kokzidiose jeweils 3 x 3 Tage mit zweitägiger Unterbrechung verabreicht. Leichte Überdosierungen schaden den Tieren nicht.

VOGEL (1983) appliziert Tauben intramuskulär Sulfadimethoxin in Dosierungen von 7,2 mg/300 gKgw., 9,6 mg/400 g Kgw. und 12,5 mg/500 g Kgw.. Sulfamethazin verabreicht VOGEL über das Trinkwasser in Konzentrationen von 1 bis 2 g/100 ml Wasser über 5 Tage mit eventueller Wiederholung nach 5 Tagen.

SIMUNEK (1978) empfiehlt als Orientierung für den therapeutischen Einsatz von Sulfonamiden beim Haushuhn folgende Dosierungen:

für 1 Woche alte Tiere	bis 0,3 g/kg Kgw.
für 4 Wochen alte Tiere	bis 0,2 g/kg Kgw.
für 9 Wochen alte Tiere und ältere	bis 0,15g/kg Kgw.

Diese Dosen gelten für alle Applikationswege und garantieren einen Sulfonamid-Blutspiegel von 5 mg% bis 10 mg%.

2.9 Untersuchungen über Sulfonamidkonzentrationen in Blut und Gewebe

2.9.1 Sulfamethazin

KRIEG und SIEGMANN (1967) bestimmten den Sulfonamidgehalt in Blut, Eiern und Organen vom gesunden Weißen Leghorn während und nach einer Behandlung mit dem Sulfamethazin-Präparat SULMET ^{R} . Eine Dosierung von 1 g pro Liter Trinkwasser reichte aus, um den therapeutisch wirksamen Wert von 5 mg% beim Küken nach 4 Stunden, bei Legehennen nach 28 Stunden zu erreichen. Von den Organen wies die Niere als Hauptausscheidungsorgan während der Behandlung stets den höchsten Sulfonamidgehalt auf. Die in der Leber festgestellten Sulfamethazinmengen lagen, sowohl während als auch nach der Behandlung, höher als im Blut, die Leber muß somit als Speicherorgan angesehen werden.
26 Stunden bzw. 24 Stunden nach Therapieende war im Küken- und Hühnerblut Sulfonamid nicht mehr nachweisbar, 74 Stunden nach Absetzen des Sulfonamides war das Gewebe frei. Sulfonamidfrei waren erst die am 5. bzw. 8. Tag nach Beendigung der Behandlung gelegten Eier.
Die nach 14 Stunden erreichte Sulfamethazinkonzentration im Blut erhöhte sich nicht. Dies stimmt mit den von EGGER (1945) in der Humanmedizin festgestellten Ergebnissen überein, denen zufolge die relative Erhöhung des Sulfonamidblutspiegels mit steigender Präparatzufuhr abnimmt, um letztlich ein Plateau zu erreichen, das nicht überschritten werden kann.
LÜDERS et al. (1973) ermittelten die Sulfamethazinkonzentration in Blut und Gewebe 19 Tage alter und 40 Tage alter Broiler. Die Tiere erhielten Sulfamethazin 3 Tage ad libitum als 0,1%ige Lösung über das Trinkwasser. Die maximalen Konzentrationen des Sulfonamides im Blut lagen für die jüngeren Tiere bei 6 - 10 mg%, für die älteren Tiere knapp über und für

3 Tiere knapp unter 5 mg%. Die Höchstwerte in Leber und Brustmuskel lagen bei Therapieende bei durchschnittlich 14,8 mg% bzw. 9,96 mg%. 72 Stunden nach Behandlungsende ließen sich in Blut, Leber und Muskulatur keine nachweisbaren Rückstände feststellen.

RIGHTER et al. (1971) applizierten Küken Sulfamethazin in Konzentrationen von 0,4 % bzw. 0,1 % über Futter und Trinkwasser. Gewebsrückstände aus Muskel, Leber, Niere, Fett und Haut wurden von mit Futter behandelten Tieren langsamer ausgeschieden. 3 Tage nach Therapieende fanden sich in Leber und Niere der "Futter-Tiere" noch 2,60 bzw. 2,80 p.p.m. und in den entsprechenden Organen der "Trinkwasser-Tiere" 0,81 bzw. 0,83 p.p.m.

RAO und RAMASWAMY (1974) ermittelten nach einmaliger oraler Dosis von 214 mg/kg Kgw. bei Hühnern für Sulfamethazin 4 Stunden p.appl. das Blutspiegelmaximum, eine therapeutische Blutkonzentration war für 2 - 32 Stunden vorhanden.

2-tägigen Küken, Junghennen zwischen 2 - 3 Monaten und Legehennen wurde Sulfamethazin i.v., i.p., i.m., s.c. und per os in der Dosis von 0,15 g/kg Kgw. verabfolgt. Blutspiegel wurden 30 min., 4, 8 und 24 Stunden später gemessen. Die niedrigsten Spiegel waren bei der jüngsten, die höchsten bei der ältesten Altersgruppe zu finden, generell für alle Applikationsformen. Bei i.v.- und i.p.-Injektion war das Maximum nach 30 Minuten erreicht, bei subcutaner, intramuskulärer und oraler Gabe nach 4 - 8 Stunden (SIMUNEK et al. 1973).
GORDEUK, LEARNED und THORP (1947) verabreichten Sulfamethazin über das Futter ad libitum 3 Tage lang in einer Konzentration von 0,4% und erreichten bei Küken Sulfonamidkonzentrationen im Blut von 14,55 mg%.

Nach Applikation von Na-Sulfamethazin in Konzentrationen von 0,1% und 0,2% über das Trinkwasser und 0,4 % über das Futter konnten bei 4- und 9-Wochen alten Truthühnern folgende Blutspiegel gemessen werden:

4-wöchige Tiere: 0,1% Trinkwasser: 10,6 - 12,4 mg%
0,2% Trinkwasser: 19,1 - 21,2 mg%
0,4% Futter: 13,7 - 14,9 mg%.

9-wöchige Tiere: 0,1% Trinkwasser: 7,0 - 8,3 mg%
0,2% Trinkwasser: 9,0 - 11,0 mg%
0,4% Futter: 16,6 - 16,7 mg%

(GORDEUK, LEARNED 1947).

KISER et al. (1947) erreichten mit Sulfamethazin-Gaben von 0,2% über das Futter über 3 Tage hinweg therapeutische Mindestblutspiegel für Küken und Truthühner.

BOTTORFF und KISER (1947) gaben Sulfamethazin in Konzentrationen von 0,5% - 0,75% über das Futter und erzielten Sulfonamidwerte im Blut zwischen 12 - 31 mg%.

HEIDRICH et al.(1969) ermittelten im Plasma und der Synovia gesunder Rinder 6 und 24 Stunden nach intravenöser Applikation von 100 mg/kg Kgw. Sulfamethazin-Plasmawerte von 12,75 mg% bzw. 3,69 mg% und Synoviawerte von 7,38 mg% bzw. 0,66 mg%.

2.9.2 Sulfamethoxydiazin

VINTAN et al. (1968) untersuchten Sulfamethoxydiazin-Blutspiegel bei Hennen. Nach Applikation von 120 mg/kg Kgw. betrug der maximale Blutspiegel nach 1 bis 2 Stunden 10 mg%.

Die Blutspiegeluntersuchungen, die KNOTT et al.(1961) an weißen Mäusen durchführten, zeigen nach peroraler Gabe von 20 mg/20g Maus folgende Sulfamethoxydiazin-Werte. Nach einer Stunde wurden 15 mg%, nach 6 Stunden 15,6 mg%, nach 24 Stunden 7 mg% und nach 48 Stunden wurden 2 mg% gemessen.

BERECKY (1979) applizierte Schafen Sulfamethoxydiazin peroral in einer Dosierung von 50 mg/kg Kgw. und 70 mg/kg Kgw. und ermittelte Blutspiegelwerte von 3,1 mg% bzw. 3,8 mg% nach 6 Stunden und Werte von 1,2 mg% bzw. 1,7 mg% nach 24 Stunden.

Nach Applikation von 0,2 g/kg Kgw. lagen die Sulfamethoxydiazinkonzentrationen im Blut von Schweinen 6 Stunden p.appl. bei 9-12,3 mg% und 24 Stunden p.appl. bei 5,8-8,4 mg% (HERA, NEUMANN 1970).

2.9.3 Sulfadimethoxin

ULLRICH (1963) applizierte Hühnern 200 mg/kg Kgw. Sulfadimethoxin (Madribon R) peroral in den Kropf und bot einer zweiten Hühnergruppe über 70 Stunden hinweg eine 0,2%ige Sulfadimethoxin-Lösung im Trinkwasser an. Die Tiere der Gruppe 1 hatten nach 30 Minuten einen Spiegel von 6,5 mg% erreicht, der 8 Stunden nach der Applikation auf 11,6 mg% anstieg und nach 37 Stunden unter 5 mg% abfiel. Bei den Tieren der Gruppe 2 hielt sich ein durchschnittlicher Blutspiegel von 10,8 mg% über 105 Stunden. Nach oraler Sulfadimethoxin-Gabe (Madribon R) von 25 mg/kgKgw. fanden RANDALL et al. (1959) bei Ratten nach 24 Stunden durchschnittliche Blutspiegelwerte von 16 mg%, Nieren- und Leberwerte von 4 mg% bzw. 2,8 mg% sowie Muskel- und Gehirnwerte in Höhe von 1,5 mg% bzw. 0,5 mg%.
Zu ähnlichen Ergebnissen kam RIEDER (1963). 80 Minuten nach intravenöser oder intraarterieller Injektion von 32 mg/kg Kgw. Sulfadimethoxin ermittelte er bei Kaninchen folgende Werte: Plasma 12,21 mg%, Niere 4,28 mg%, Leber 2,42 mg%, Lunge 2,48 mg%, Skelettmuskulatur 1,43 mg% und Gehirn 0,68 mg%.

FUST et al.(1960) untersuchten die Sulfadimethoxinkonzentration (Madribon R) im Blut von weißen Mäusen. Nach oralen Einzelgaben von 100 mg/kg Kgw. wurde nach 4 Stunden ein Wert von 9,1 mg% erreicht, der nach 24 Stunden auf 2,8 mg% und nach 48 Stunden auf 1,0 mg% abfiel.

Blutspiegeluntersuchungen von KNOTT et al. (1961) an weissen Mäusen ergaben ähnliche Werte. Nach der Applikation von 100 mg/kg Kgw. per os lag der Blutspiegel eine Stunde nach Applikation bei 11 mg%, nach 24 Stunden bei 3,5 mg% und nach 48 Stunden bei 2,2 mg%.

HEIDRICH et al.(1969) ermittelten im Plasma und der Synovia gesunder Rinder 6 und 24 Stunden nach intravenöser Injektion von 100 mg/kg Kgw. Sulfadimethoxin Plasmawerte von 13,38 mg% bzw. 5,37 mg% und Synoviawerte von 6,75 mg% bzw. 0,90 mg%.

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Material

3.1.1 Versuchstiere

Haustauben

(Columba livia, Gmel. 1789 var.dom.) aus Taubenbestand des Instituts — 142 Tauben verschiedener Rassen, Alter 1 bis 5 Jahre, beiderlei Geschlechts

Unterbringung

Drahtboden-Käfige mit den Maßen 1m x 1m x 1m wurden mit 10 Tauben besetzt.
Die Käfige standen in einem Stallraum mit natürlichem Tageslicht, die Stalltemperatur betrug etwa 20°C.

Fütterung — Standardruhefutter, Schneemaecker, Antwerpen
Grit
Leitungswasser
zur freien Aufnahme

Folgende Untersuchungen wurden vor Versuchsbeginn durchgeführt:

Ekto- und Endoparasiten	klinisch, Kropfabstrich, Kot: Sediment, Flotation	2 x wöchentlich über 3 Wochen
Ausscheidung v. Salmonellen	Einzelkloakentupfer: Anreicherung b.37°C u.43°C	3 x wöchentlich über 3 Wochen
Ausscheidung v. Chlamydien	Kot: Mäuseinfektionsversuch	2 x im Abstand von 14 Tagen
Ausscheidung v. Viren	Kot: Eikultur	2 x im Abstand von 14 Tagen
Antikörper gg.Salmonellen	Serum:Objektträgeraggl., Mikroaggl., Agargel-Präz.	1 x wöchentlich über 3 Wochen
Antikörper gg. pFlg	Serum: Agargel-Präz.	1 x wöchentlich über 3 Wochen
Antikörper gg. C.T.	Serum: Agargel-Präz.	1 x wöchentlich über 3 Wochen
Antikörper gg. Virusinfektionen	Serum: Hämaggl.-Hemmungstest (Paramyxo-Viren) Agargel-Präzipitationstest	1 x wöchentlich über 3 Wochen

Sämtliche Tiere waren frei von Ekto- und Endoparasiten. Sie wiesen keine Antikörper auf und schieden über den Versuchszeitraum keine Erreger aus.

3.1.2 Chemikalien und Lösungen

Zur Sulfonamidbestimmung nach BRATTON und MARSHALL (1939)

Trichloressigsäure 10 %	(Merck Nr. 5415)
1-N-Salzsäure hergestellt aus Salzsäure-Titrisol	(Merck Nr. 9971)
Natriumnitrit	(Merck Nr. 6549)
Ammoniumamidosulfonat	(Merck Nr. 1220)
N-(Naphtyl-(1))-aethylen-diammoniumdichlorid	(Merck Nr. 6237)
Alkohol absolut	
Natriumbicarbonat	(Merck Nr. 6336)

Zur Fixierung von Gewebeproben

Bouin-Lösung
hergestellt aus 1,4%igem wässerigen
Pikrinsäure-Eisessig-Formalin-Gemisch.

3.1.3 Sulfonamidpräparate

Sulfotropin R

Zusammensetzung:
100 ml enthalten:

Sulfamethazin-Na	20,00 g
Tropin	10,00 ml
pH-Wert	9 - 10

Hersteller:
Asid Bonz & Sohn GmbH.,
Unterschleißheim

Bayrena-Lösung 20% R

Zusammensetzung:
100 ml enthalten:

Sulfamethoxydiazin	20,00 g
pH-Wert	9 - 10,1

Hersteller:
Bayer, Leverkusen

Sulfadimethoxin-Natrium 20% R	Zusammensetzung:
	100 ml enthalten:
	Sulfadimethoxin-Na 20,00 g
	Benzylalkohol 0,94 g
	pH-Wert 10,5 - 11
	Hersteller:
	Vemie Veterinär Chemie GmbH., Kempen

3.2 Methoden

3.2.1 Prüfung des klinischen Verhaltens

Das Verhalten der Tiere wurde täglich beobachtet. Als Kriterien wurden Aufmerksamkeit, Belastung der Ständer, Zustand des Gefieders, Kotbeschaffenheit, Wasser- und Futteraufnahme bewertet.

3.2.2 Applikation der Sulfonamide

Die Applikation erfolgte intramuskulär, unter Benutzung von Einwegspritzen und -kanülen, in den Musculus pectoralis superficialis. Vorher wurden die Tauben auf einer Haushaltswaage mit Digitalanzeige (Soehnle) und einer Genauigkeit bis zu ± 1 g gewogen, die jeweils gewünschte Dosis nach g/kg Kgw. berechnet und auf die Konzentration des jeweiligen Präparates bezogen.

3.2.3 Blutentnahme

Die Blutentnahme erfolgte mit Hilfe von Einwegspritzen und -kanülen aus der Vena cutanea ulnaris. Das Blut wurde in heparinisierte Einwegplastikröhrchen umgefüllt und so in ungeronnenem Zustand bei -18°C aufbewahrt.
Die jeweiligen Zeitpunkte der Blutentnahme sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen.

Bis spätestens 48 Stunden nach der Blutentnahme wurden die Blutuntersuchungen durchgeführt.

Da zu jedem Zeitpunkt das Blut von 5 Tieren untersucht wurde und pro Versuch maximal 20 Tiere zur Verfügung standen, mußte während des Versuches von mehreren Tieren zweimal Blut entnommen werden.
Bei Tauben, die mehrmals im Versuch standen, wurde zwischen den Versuchsreihen ein Mindestabstand von 14 Tagen eingehalten.

3.2.4 Entnahme von Gewebeproben

Nach mechanischer Betäubung wurden die Tiere durch Blutentzug getötet und seziert. Es wurden Niere, Leber, Lunge, Darm, Gehirn und Brustmuskulatur (gegenüber der Injektionsstelle) entnommen.
Für die Gewebsspiegeluntersuchungen wurden jeweils 2 bis 4 g abgewogen.
Kleinere Gewebeproben aus Leber, Niere und Muskulatur (Injektionsstelle) wurden in Bouin-Lösung für die histologische Untersuchung fixiert.

3.2.5 Sulfonamidnachweis

3.2.5.1 Sulfonamidnachweis im Blut

Zur Untersuchung wurden die Blutproben in einem Wasserbad mit einer Temperatur von 30°C aufgetaut.
Die Bestimmung des Sulfonamidgehaltes in den Blutproben erfolgte nach der von BRATTON und MARSHALL (1939) entwickelten und von PADOWETZ, SCHMID und DRUEY (1961) modifizierten Methode. Dieses von vielen Untersuchern bei verschiedenen Tierarten benutzte Bestimmungsverfahren hat sich auch beim Geflügel gut bewährt (LÜDERS et al. 1974; BUNTENKÖTTER 1977; BORNHORST 1978).

Das Prinzip dieser Methode beruht auf einer Diazotierung der freien Aminogruppe des Sulfonamids. Die Azoniumverbindung wird

durch Zugabe einer Kupplungskomponente in einen violett gefärbten Azofarbstoff überführt. Acetyliertes Sulfonamid wird nicht erfaßt.

Für den Nachweis sind folgende Reagenzien erforderlich:

Säuregemisch:	1,2 Teile einer 10%igen Trichloressigsäure und 1 Teil einer 1-N-Salzsäure, die unmittelbar vor Gebrauch gemischt wurden;
Natriumnitrit:	0,1%ige wässerige Lösung, die wöchentlich neu angesetzt wurde;
Ammoniumamido-sulfonat:	0,5%ige wässerige Lösung, die alle 4 Wochen neu angesetzt wurde;
Kupplungs-komponente:	0,1%ige wässerige N-(Naphthyl-(1))-aethylen-diammoniumdichloridlösung, die wöchentlich neu angesetzt und wegen ihrer Lichtempfindlichkeit in einer braunen Flasche aufbewahrt wurde;
Absoluter Alkohol:	DAB 7

Die Natriumnitrit-, Ammoniumamidosulfonat- und Kupplungskomponentenlösungen wurden bei 4°C aufbewahrt, jedoch erst nach Erwärmung auf Zimmertemperatur benutzt.

3.2.5.1.1 Untersuchungsablauf

Zunächst wurden je 1 ml der zu untersuchenden Blutproben in ein Reagenzglas, das bereits 5 ml Aqua bidest enthielt, pipettiert. Nach kräftigem Schütteln (Schüttelgerät, Cenco Instrumenten MIS. N.V.) bis zur vollständigen Hämolyse erfolgte der Zusatz von 10 ml Säuregemisch. Durch Rollen des Reagenzglases zwischen den Handflächen wurde eine gute Ausfällung der Bluteiweiße erreicht. Nach einer Wartezeit von 10 Minuten wurde der Nieder-

schlag durch Filtration abgetrennt und von dem Filtrat je 5 ml in zwei Reagenzgläser pipettiert. Diesen wurde 1 ml der Natriumnitritlösung zugegeben und nach kräftigem Schütteln und 5 Minuten Wartezeit zur Zerstörung des überschüssigen Natriumnitrits zusätzlich 1 ml der Ammoniumamidosulfonatlösung zugefügt. Nach erneutem Schütteln wurde eines der Reagenzgläser mit 1 ml der Kupplungskomponente versetzt, der Inhalt des zweiten Reagenzglases diente als Blindwert. Nach kräftigem Schütteln wurde 10 Minuten bis zur Bildung des Diazofarbstoffes gewartet. Letztlich fügte man den Reagenzgläsern 2 ml bzw. 3 ml absoluten Alkohol zu, so daß jeweils ein Endvolumen von 10 ml vorlag. Nach kräftigem Schütteln konnte bei starker Schaumbildung noch 10 Minuten bis zur Messung gewartet werden. Die Messung erfolgte mit Hilfe eines Spektralphotometers (Philips SP 6-550 UV/VIS Pye unicam) bei einer Wellenlänge von 546 nm und einer Schichtdicke von 10 mm.

3.2.5.1.2 Bezugssystem

Zur Umrechnung der Extinktionswerte in absolute Werte ist ein Bezugssystem erforderlich. Hierzu wird eine Konzentrationsreihe mit bekanntem Sulfonamidgehalt aufgestellt. Dazu werden 50 mg Sulfonamid-Reinsubstanz in einigen ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gelöst. Nach Zugabe von Aqua bidest. ad 500 ml lag eine Sulfonamidkonzentration von 100 µg/ml vor. Von dieser Lösung wurden 20 ml in einen Meßkolben pipettiert, der mit Aqua bidest. auf 100 ml aufgefüllt wurde. Ausgehend von dieser 20 µg Sulfonamid/ml enthaltenden Testlösung wurde nach folgendem Schema eine Konzentrationsreihe erstellt:

Sulfonamid-konzentration	(µg/ml)	0	20	40	60	80	100
Taubenblut	(ml)	1	1	1	1	1	1
Aqua bidest	(ml)	5	4	3	2	1	0
Sulfonamid-testlösung	(ml)	0	1	2	3	4	5

Jede dieser Konzentrationen wurde wie die Blutproben untersucht.
Für jedes der getesteten Sulfonamide ist eine eigene Eichkurve aufzustellen.

Setzt man bei der Berechnung für x die Konzentration und für y die gemessene Extinktion, so erhält man unter Zugrundelegen der allgemeinen Geradengleichung

$$y = a + bx$$

nach linearer Regression (Sulfamethazin: r = 0,994308; Sulfamethoxydiazin: r = 0,997979; Sulfadimethoxin: r = 0,994884) folgende Geraden:

Sulfamethazin: $y = 0{,}008233 + 0{,}005259\ x$

Sulfamethoxydiazin: $y = -\ 0{,}005476 + 0{,}006053\ x$

Sulfadimethoxin: $y = 0{,}013149 + 0{,}003980\ x$

Diese Eichkurven beruhen auf den Ergebnissen von je 10 Verdünnungsreihen mit unabhängig voneinander angesetzten Sulfonamidtestlösungen, bei denen das Blut von 10 Haustauben verwendet wurde.
Die Spezifitätsgrenze der Methode liegt bei 1 µg/ml.

Die Sulfonamidkonzentraionen der untersuchten Proben wurden an der gemessenen Extiktion unter Berücksichtigung der Eichkurve für Taubenblut mit Hilfe eines Taschenrechners (Texas Instruments Typ SR-51-II) berechnet.

Um die Bindung der Sulfonamide an das Blut zu ermitteln, wurden Verdünnungsreihen ohne Blutzusatz hergestellt.

Sulfonamid-Konzentration (µg/ml)		0	20	40	60	80	100
Aqua bidest.	(ml)	6	5	4	3	2	1
Sulfonamid-testlösung	(ml)	0	1	2	3	4	5

Die Geradengleichungen (Sulfamethazin: r = 0,998554; Sulfamethoxydiazin: r = 0,999266; Sulfadimethoxin: r = 0,998461) nach der Auswertung von je 10 Verdünnungsreihen lauteten:

Sulfamethazin: $y = 0{,}011819 + 0{,}006166\ x$

Sulfamethoxydiazin: $y = 0{,}004590 + 0{,}006073\ x$

Sulfadimethoxin: $y = 0{,}038076 + 0{,}004983\ x$

Die Absorption der Sulfonamide an das Blut ergab sich durch Bildung der Quotienten beider Geradensteigungen.

Sulfamethazin: $\frac{0{,}005259}{0{,}006166} = 0{,}852$

Sulfamethoxydiazin: $\frac{0{,}006053}{0{,}006073} = 0{,}996$

Sulfadimethoxin: $\frac{0{,}003980}{0{,}004983} = 0{,}798$

Es zeigte sich, daß rund 14,8 % Sulfamethazin, 0,4 % Sulfamethoxydiazin und 20,2 % Sulfadimethoxin nach Absorption an Blutbestandteile durch diese Untersuchung nicht nachweisbar waren.

3.2.5.2 Sulfonamidnachweis in den Organen

Die zu untersuchenden Organe wurden schonend entnommen und nach Zugabe von 3 ml Aqua bidest./g Gewebe mittels eines Ultra-Turrax/2000 U/Min. homogenisiert. Jeweils 2 bis 4 g Gewebe wurden untersucht. Nach Lagerung bei 4°C über Nacht wurden die Proben zentrifugiert (Beckmann Zentrifuge J 6/2200 x g) (NIELSEN, RASMUSSEN 1975) und die Sulfonamidkonzentrationen im Überstand gemäß der Methode nach BRATTON und MARSHALL (1939) ermittelt.

3.2.6 Histologie

Unmittelbar nach Entnahme der Organproben von Niere, Leber und Muskulatur erfolgte die Fixierung der Gewebe für mindestens 24 Stunden in Bouin-Lösung. Jede Organprobe wurde in Paraffin eingebettet und geschnitten. Die Schichtdicke betrug zwischen 4 µm und 6 µm. Die Färbung aller Gewebe erfolgte mittels Haemalaun-Eosin und nach van GIESON.

3.2.7 Statistische Auswertung

Die Errechnung der Halbwertszeiten (t_{50}), der Grenzwerte (GW), der Standardabweichungen (s), der Variationskoeffizienten (V) sowie der zahlenmäßig statistische Vergleich von Versuchsergebnissen mittels des t-Testes nach SACHS (1978) erfolgte mit Hilfe eines programmierbaren Taschenrechners (Casio programmable calculator FX-700P).

3.3 Versuchsplanung

Gruppe	Tierzahl	Dosierung (mg/kg KgW)	Sulfonamid
1	15	150	SMM
2	15	225	SMM
3	20	300	SMM
4	15	150	SMD
5	18	225	SMD
6	20	300	SMD
7	18	150	SDM
8	20	225	SDM
9	15	300	SDM
10	15	250	SDM
11	10	150	SMM
		150 (ND)	SMM 3h p.inj.
12	10	225	SMM
		150 (ND)	SMM 5h p.inj.
13	15	250	SDM
		250 (ND)	SDM 24h-Intervall
		250 (ND)	SDM 24h-Intervall
14	12	300	SMM
15	18	300	SMD
16	18	250	SDM
17	4	250	SMM
18	4	250	SMD
19	4	250	SDM
20	4	250	SDM
		250 (ND)	SDM 24h-Intervall
		250 (ND)	SDM 24h-Intervall

SMM: Sulfamethazin SDM: Sulfadimethoxin

SMD: Sulfamethoxydiazin ND: Nachdosierung

3.3.1 Versuch I

50 Tauben wurden in 3 Gruppen (1, 2, 3) zu 15,15 und 20 Tieren eingeteilt.
Gruppe 1 erhielt 150 mg Sulfamethazin/kg Kgw., Gruppe 2 erhielt 225 mg Sulfamethazin/kgKgw. und Gruppe 3 erhielt 300 mg Sulfamethazin/kg Kgw..
Die Injektionen erfolgten um $8.^{00}$ Uhr, die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind den Tabellen 4-6 zu entnehmen, es wurde von jeweils 5 Tieren Blut entnommen.

3.3.2 Versuch II

53 Tauben wurden in 3 Gruppen (4, 5, 6) zu 15,18 und 20 Tieren eingeteilt.
Gruppe 4 erhielt 150 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw., Gruppe 5 erhielt 225 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw. und Gruppe 6 erhielt 300 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw..
Die Injektionen erfolgten um $8.^{00}$ Uhr, die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind den Tabellen 7-9 zu entnehmen, es wurde von jeweils 5 Tieren Blut entnommen.

3.3.3 Versuch III

68 Tauben wurden in 4 Gruppen (7, 8, 9, 10) zu 18, 20, 15 und 15 Tieren eingeteilt.
Gruppe 7 erhielt 150 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw., Gruppe 8 erhielt 225 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw., Gruppe 9 erhielt 300 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. und Gruppe 10 erhielt 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw..
Die Injektionen erfolgten um $8.^{00}$ Uhr, die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind den Tabellen 10-13 zu entnehmen, es wurde von jeweils 5 Tieren Blut entnommen.

3.3.4 Versuch IV

20 Tauben wurden in 2 Gruppen (11, 12) zu je 10 Tieren eingeteilt.
Gruppe 11 erhielt 150 mg Sulfamethazin/kg Kgw. und eine zweite Injektion von 150 mg Sulfamethazin 3 Stunden später.
Gruppe 12 erhielt 225 mg Sulfamethazin/kg Kgw. und eine zweite Injektion von 150 mg Sulfamethazin 5 Stunden später.
Die ersten Injektionen erfolgten um $8.^{00}$ Uhr, die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind den Tabellen 14 und 15 zu entnehmen, es wurde von jeweils 5 Tieren Blut entnommen.

3.3.5 Versuch V

15 Tauben (Gruppe 13) erhielten im 24-Stunden-Intervall 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. an drei aufeinanderfolgenden Tagen.
Die Injektionen erfolgten jeweils um $8.^{00}$ Uhr, die Zeitpunkte der Blutentnahmen sind der Tabelle 16 zu entnehmen, es wurde von jeweils 5 Tieren Blut entnommen.

3.3.6 Versuch VI

48 Tauben wurden in 3 Gruppen (14, 15, 16) zu 12, 18 und 18 Tieren eingeteilt.
Gruppe 14 erhielt 300 mg Sulfamethazin/kg Kgw., Gruppe 15 erhielt 300 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw. und Gruppe 16 erhielt 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw..
Die Injektion erfolgte um $8.^{00}$ Uhr, die Zeitpunkte der Tötungen und Gewebeentnahmen sind den Tabellen 17-19 zu entnehmen, es wurden von jeweils 3 Tieren pro Tötungszeitpunkt und Sulfonamid Gewebs- und Organproben für die Sulfonamidspiegeluntersuchungen entnommen.

3.3.7 Versuch VII

16 Tauben wurden in 4 Gruppen (17, 18, 19, 20) zu je 4 Tieren eingeteilt.
Gruppe 17 erhielt 250 mg Sulfamethazin/kg Kgw., Gruppe 18 erhielt 250 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw. und Gruppe 19 erhielt 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw.. Gruppe 20 erhielt im 24-Stunden-Intervall 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. 3 Tage lang.
24 und 72 Stunden p.inj. wurden pro Sulfonamid je zwei Tiere der Gruppen 17, 18 und 19 getötet, ebenso 24 und 72 Stunden nach der 3. Injektion je 2 Tiere der Gruppe 20.
Organe und Gewebe wurden für die histologische Untersuchung präpariert.

4. Ergebnisse

4.1 Versuche I, II, III

Diese Versuche dienten zur Ermittlung der Sulfonamid-Dosierungen, die nach einmaliger intramuskulärer Injektion einen therapeutischen Blutspiegel von 5 mg% (50 mcg/ml) garantieren und keine Veränderungen des klinischen Erscheinungsbildes hervorrufen.

4.1.1 Sulfamethazinkonzentration im Blut

Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppen 1, 2 und 3 nach i.m.-Applikation von 150 mg, 225 mg und 300 mg/kg Kgw. gibt Abbildung 1. Nach Gabe von 150 mg/kg Kgw. verläuft die Sulfonamidausscheidung exponentiell, bei den beiden anderen Dosierungen liegt eine zweiphasige Ausscheidung vor, so daß auch die Berechnung zweier Halbwertszeiten (t_{50}) nötig ist. Die Halbwertszeiten der Elimination sind nach DOST (1968) für die Einzeltiere ermittelt worden. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Blutspiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s), Variationskoeffizienten (V) und Grenzwerte (GW = Zeitpunkt, nach dem ein Sulfonamidblutspiegel von 5 mg% unterschritten wird), sind den Tabellen 4-6 zu entnehmen.
Nach Injektion von 150 mg bzw. 225 mg Sulfamethazin/kg Kgw. wird der therapeutisch wirksame Blutspiegel nach durchschnittlich 3,25 bzw. 6,33 Stunden unterschritten und nach einer Dosis von 300 mg/kg Kgw. liegt für durchschnittlich 9,06 Stunden ein wirksamer Mindestblutspiegel vor. Der günstigste Zeitpunkt für eine Nachdosierung liegt für die Dosis von 150 mg/kg Kgw. bei 3 Stunden p. appl.. Nach Gabe von 300 mg/kg Kgw. zeigen die Tiere Unverträglichkeitssymptome in Form von Apathie, Nahrungsverweigerung, Erbrechen und Aufplustern des Gefieders.

Abbildung 1: Mittlere Sulfamethazinkonzentration im Blut von Tauben (n = 5) bei unterschiedlichen Dosierungen

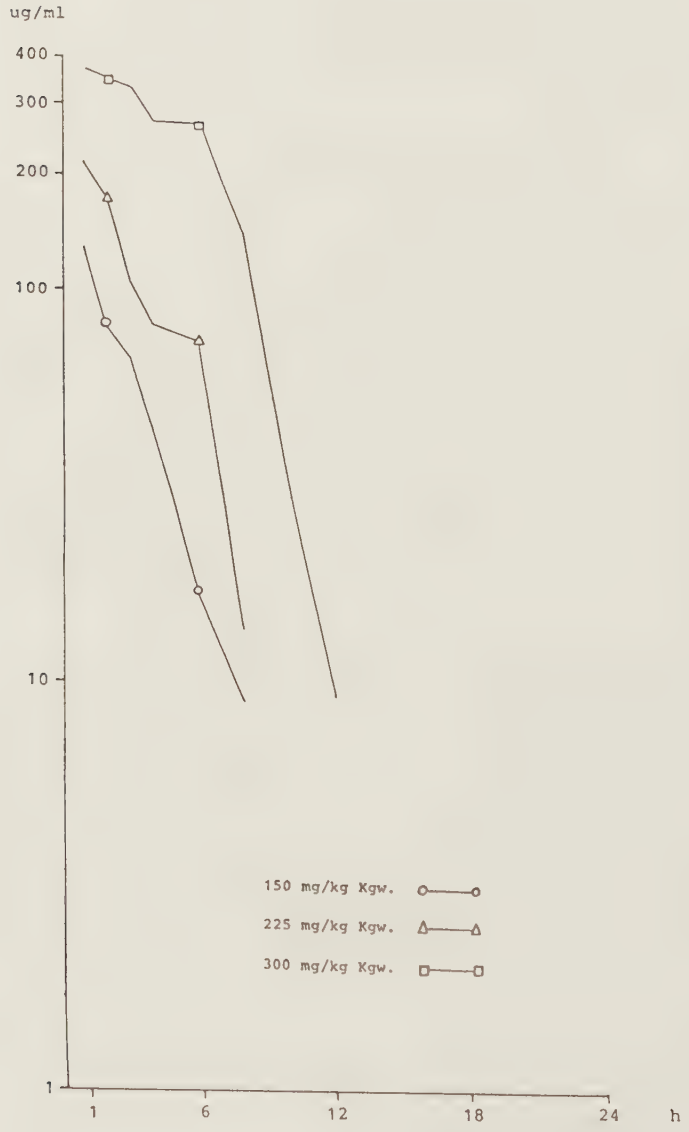


Tabelle 4 : Sulfamethazinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 150 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 1 n = 5/Blutentn.	Sulfamethazinkonzentrationen (µg/ml) im Blut nach								t_{halb} (h)	GW (h)
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	24h		
1	115,37	76,30	55,56	40,37	16,85	7,78	-	-	1,80	3,22
2	124,44	72,96	67,59	36,85	16,11	7,22	-	-	1,71	3,27
3	122,96	73,70	65,56	41,48	15,56	8,52	-	-	1,79	3,33
4	122,59	74,44	58,52	40,00	15,18	9,07	-	-	1,83	3,26
5	109,81	76,76	59,63	37,78	14,07	9,63	-	-	1,88	3,18
$\bar{x}$	119,03	74,83	61,37	39,30	15,55	8,44	-	-	1,80	3,25
s	6,24	1,64	5,03	1,92	1,04	0,97	-	-	0,06	0,06
V	0,05	0,02	0,08	0,05	0,07	0,11	-	-	0,03	0,02

Tabelle 5 : Sulfamethazinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 225 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 2 n = 5/Blutentn.	Sulfamethazinkonzentrationen (ug/ml) im Blut nach								$t_{halb\ 1}$ (h)	$t_{halb\ 2}$ (h)	GW (h)
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	24h			
1	221,48	141,48	104,44	71,11	67,04	15,19	-	-	2,88	0,93	6,40
2	219,26	163,70	106,11	72,22	76,76	13,33	-	-	3,08	0,79	6,49
3	196,67	146,67	90,37	63,15	78,33	10,00	-	-	3,44	0,67	6,44
4	178,33	156,30	95,93	84,63	51,30	14,81	-	-	2,70	1,12	6,04
5	161,85	181,48	90,56	81,48	64,44	10,37	-	-	3,25	0,76	6,28
$\bar{x}$	195,51	157,93	97,48	74,52	67,57	12,74	-	-	3,07	0,86	6,33
s	25,83	15,72	7,48	8,61	10,90	2,44	-	-	0,30	0,18	0,18
V	0,13	0,10	0,08	0,12	0,16	0,19	-	-	0,10	0,21	0,03

Tabelle 6 : Sulfamethazinkonzentration im Blut nach i.m.Injektion von 300 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 3 n = 5/Blutentn.	Sulfamethazinkonzentrationen (ug/ml) im Blut nach									$t_{halb\ 1}$ (h)	$t_{halb\ 2}$ (h)	GW (h)
	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	24h			
1	337,04	315,37	297,41	247,96	244,26	130,56	28,15	9,81	-	9,84	1,24	9,15
2	326,67	311,85	302,22	250,37	238,52	129,07	27,04	8,70	-	10,04	1,21	9,06
3	330,00	311,48	303,19	259,63	241,85	128,33	26,11	8,33	-	10,51	1,19	9,03
4	340,00	319,63	296,85	242,03	245,19	130,00	25,74	9,26	-	9,45	1,21	9,09
5	330,74	305,93	300,74	245,19	239,07	124,44	26,11	7,78	-	9,91	1,17	8,99
$\bar{x}$	332,89	312,85	300,08	249,04	241,78	128,48	26,63	8,78	-	9,95	1,20	9,06
s	5,46	5,08	2,84	6,70	2,99	2,42	1,00	0,80	-	0,38	0,03	0,06
V	0,02	0,02	0,00	0,03	0,01	0,02	0,04	0,09	-	0,04	0,02	0,00

4.1.2 Sulfamethoxydiazinkonzentration im Blut

Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppen 4, 5 und 6 nach i.m.-Applikation von 150 mg, 225 mg und 300 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw. gibt Abbildung 2. Nach Gabe von 150 mg/kg Kgw. verläuft die Ausscheidung exponentiell, für die höheren Dosierungen liegt eine zweiphasige Ausscheidung vor, so daß in diesen Fällen zwei Halbwertszeiten berechnet werden. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Blutspiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s), Variationskoeffizienten (V) und Grenzwerte (GW) sind den Tabellen 7-9 zu entnehmen.
Nach Injektion von 150 mg bzw. 225 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw. sind therapeutisch wirksame Mindestkonzentrationen bis zu durchschnittlich 9,74 bzw. 13,9 Stunden p.inj. vorhanden, der 5-mg%-Blutspiegel nach Gabe von 300 mg/kg Kgw. hält sich durchschnittlich 17,13 Stunden.
Nach Applikation von 300 mg/kg Kgw. zeigen die Tiere Unverträglichkeitssymptome in Form von Nahrungsverweigerung und Aufplustern des Gefieders.

Abbildung 2: Mittlere Sulfamethoxydiazinkonzentration im Blut von Tauben (n = 5) bei unterschiedlichen Dosierungen

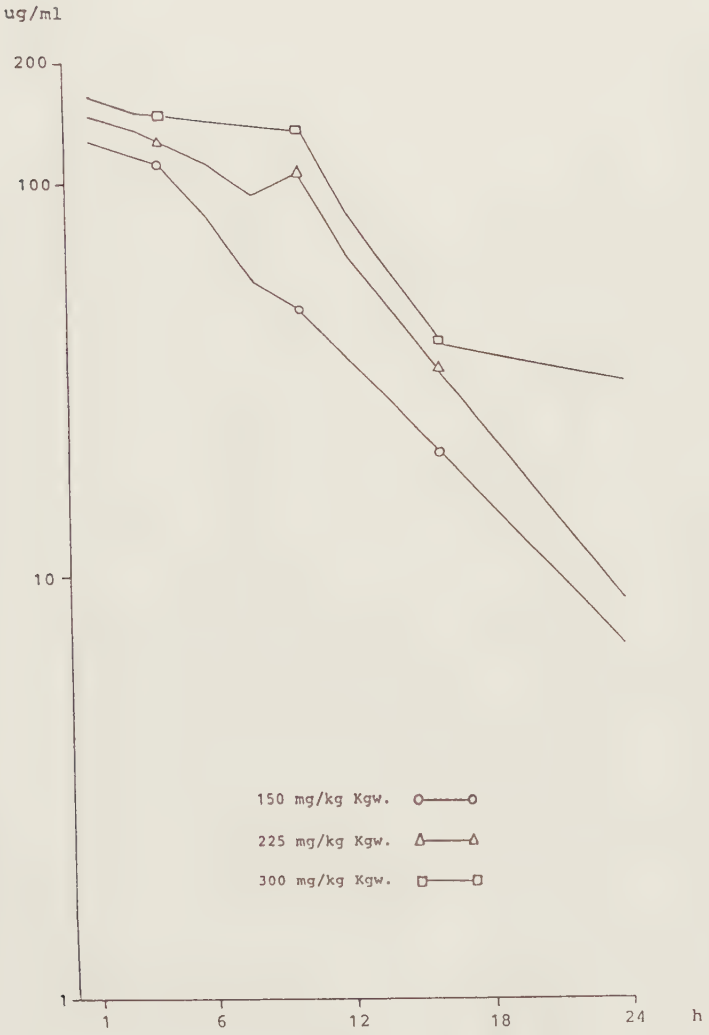


Tabelle 7 : Sulfamethoxydiazinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 150 mg/kgKgw. bei Tauben (n = 5)

Versuchstier-gruppe 4 n = 5/Blutentn.	Sulfamethoxydiazinkonzentrationen (µg/ml) im Blut nach							t_{halb} (h)	GW (h)
	1h	3h	6h	8h	10h	24h	48h		
1	119,47	122,13	77,87	46,92	46,26	8,65	-	5,83	7,92
2	134,28	98,00	103,83	47,25	42,76	5,66	-	4,95	7,86
3	127,12	111,81	95,50	63,89	56,90	9,48	-	5,97	10,24
4	130,50	95,17	70,38	65,89	43,26	6,32	-	5,28	8,68
5	133,78	133,11	71,88	59,73	54,07	4,66	-	4,61	10,45
$\bar{x}$	129,03	112,04	83,89	56,74	48,65	6,95	-	5,33	9,03
s	6,07	16,03	14,96	9.09	6,46	2,04	-	0,58	1,25
V	0,05	0,14	0,18	0,16	0,13	0,29	-	0,17	0,10

Tabelle 8 : Sulfamethoxydiazinkonzentrationen im Blut nach i.m. Injektion von 225 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 5 n = 5/Blutentn.	Sulfamethoxydiazinkonzentrationen (µg/ml) im Blut nach								$t_{halb\ 1}$ (h)	$t_{halb\ 2}$ (h)	GW (h)
	1h	3h	6h	8h	10h	12h	24h	48h			
1	148,08	131,78	101,50	103,16	123,12	68,55	3,49	-	24,14	2,75	13,42
2	152,41	143,76	136,44	107,49	127,95	73,38	8,32	-	24,58	3,64	14,51
3	153,74	137,44	107,82	74,20	100,33	67,72	19,80	-	10,61	6,23	15,55
4	141,60	134,77	140,27	99,17	101,50	66,88	0,00	-	16,80	1,36	11,93
5	140,10	139,34	95,67	93,18	84,85	66,22	13,64	-	11,09	5,29	14,09
$\bar{x}$	147,19	137,42	116,34	95,44	107,55	68,55	9,05	-	17,44	3,85	13,90
s	6,17	4,55	20,60	12,99	17,44	2,84	7,90	-	6,77	1,95	1,35
V	0,04	0,03	0,18	0,14	0,17	0,04	0,87	-	0,39	0,50	0,10

Tabelle 9 : Sulfamethoxydiazinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 300 mg/kgKgw. bei Tauben (n = 5)

Versuchstier-gruppe 6 n = 5/Blutentn.	Sulfamethoxydiazinkonzentrationen (µg/ml) im Blut nach								$t_{halb\ 1}$ (h)	$t_{halb\ 2}$ (h)	GW (h)
	1h	3h	6h	10h	12h	16h	24h	48h			
1	160,07	128,43	153,91	151,78	93,84	49,92	38,78	6,09	235,63	7,61	15,86
2	189,35	166,06	144,43	140,93	88,02	39,26	36,44	1,00	21,47	7,60	14,57
3	158,74	159,73	148,59	135,11	79,67	29,61	27,45	1,30	36,05	6,40	13,90
4	148,91	154,07	137,77	146,76	89,18	35,60	30,17	0,00	145,86	6,42	14,53
5	165,72	148,72	148,92	131,61	87,19	46,75	27,79	0,00	30,58	6,48	15,52
$\bar{x}$	164,56	151,40	146,72	141,24	87,58	40,23	32,13	1,68	93,92	6,90	14,88
s	15,12	14,37	6,03	8,25	5,12	8,24	5,18	2,53	94,06	0,64	0,80
V	0,09	0,09	0,04	0,06	0,06	0,20	0,16	1,51	1,00	0,31	0,06

4.1.3 Sulfadimethoxinkonzentration im Blut

Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppen 7, 8, 9 und 10 nach i.m.-Applikation von 150 mg, 225 mg, 300 mg und 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. gibt Abbildung 3. Für alle Dosierungen liegt eine exponentielle Sulfonamidausscheidung vor. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Blutspiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s), Variationskoeffizienten (V) und Grenzwerte (GW) sind den Tabellen 10-13 zu entnehmen.

Nach Dosierungen von 150 mg und 225 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. ergeben sich GW-Unterschreitungen nach durchschnittlich 15,82 bzw. 25,41 Stunden. Der therapeutische Mindestblutspiegel hält sich nach Injektion von 300 mg/kg Kgw. durchschnittlich 34,35 Stunden. Nach Gabe von 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. wird der 5-mg%-Blutspiegel nach durchschnittlich 32,76 Stunden unterschritten.

Nach Applikation von 300 mg/kg Kgw. treten bei allen Tieren Unverträglichkeitssymptome in Form von Apathie und Futter- und Wasserverweigerung für etwa 8 Stunden auf. Bei der Dosis von 250 mg/kg Kgw. zeigten von 15 behandelten Tauben 4 Tiere Unverträglichkeitssymptome in Form von Nahrungsverweigerung und Teilnahmslosigkeit für etwa 2 Stunden.

Abbildung 3: Mittlere Sulfadimethoxinkonzentration im Blut von Tauben (n = 5) bei unterschiedlichen Dosierungen

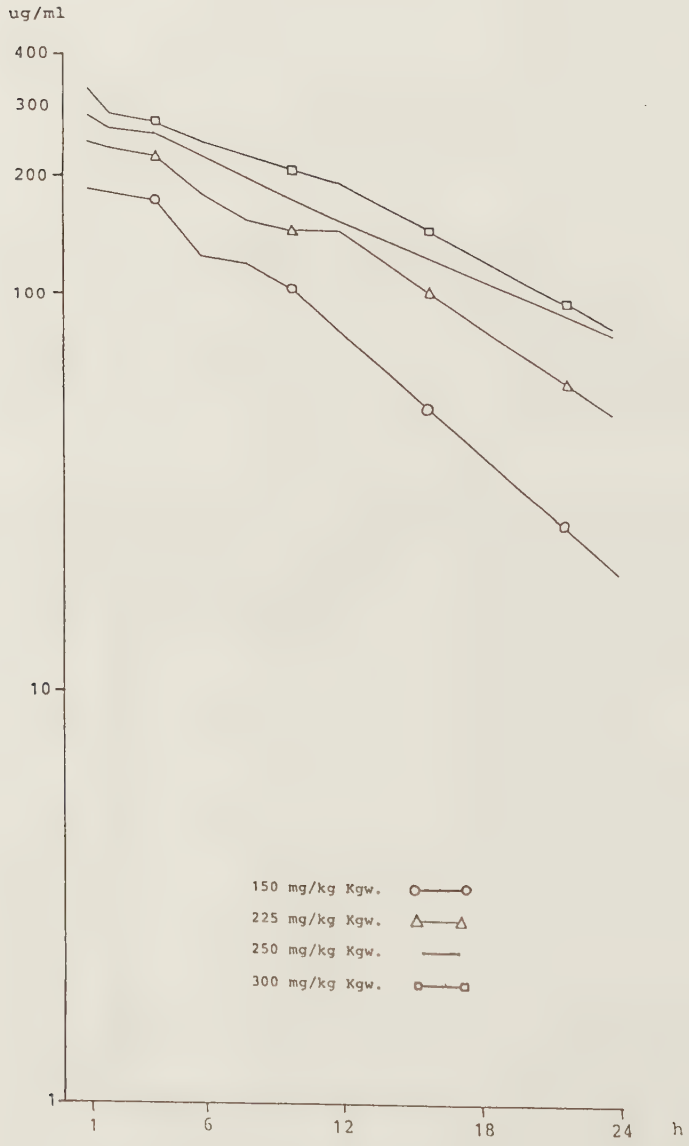


Tabelle 10 : Sulfadimethoxinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 150 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 7 n = 5/Blutentn.	Sulfadimethoxinkonzentrationen (ug/ml) im Blut nach								t_{halb} (h)	GW (h)
	1h	2h	4h	6h	8h	10h	24h	48h		
1	196,17	193,78	157,89	136,84	110,05	88,04	26,79	-	7,81	16,89
2	187,08	188,04	168,42	132,78	130,14	95,22	29,67	-	8,37	18,06
3	192,11	183,01	174,46	137,80	134,69	115,07	11,48	-	5,58	13,90
4	183,01	172,45	170,09	114,35	105,02	118,42	15,31	-	6,39	14,46
5	177,03	184,93	161,00	110,77	126,31	105,26	20,57	-	7,24	15,80
$\bar{x}$	187,08	184,44	166,37	126,51	121,24	104,40	20,76	-	7,08	15,82
s	7,50	7,85	6,79	12,93	12,98	12,88	7,61	-	1,11	1,71
V	0,04	0,04	0,04	0,10	0,10	0,10	0,37	-	0,16	0,10

Tabelle 11: Sulfadimethoxinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 225 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 8 n = 5/Blutentn.	Sulfadimethoxinkonzentration (µg/ml) im Blut nach									t_{halb} (h)	GW (h)
	1h	2h	4h	6h	8h	10h	12h	24h	48h		
1	236,36	231,58	218,66	191,87	163,88	143,54	145,93	57,42	-	11,17	27,23
2	259,33	240,19	259,33	181,82	155,74	143,78	140,19	43,54	-	8,91	23,22
3	228,70	231,10	253,83	169,14	146,89	163,64	173,92	36,60	5,74	8,83	22,86
4	273,20	241,87	217,70	173,68	168,90	141,15	142,11	64,35	15,31	11,44	28,07
5	217,94	237,32	193,06	190,91	149,28	153,82	138,76	50,48	-	10,74	25,68
$\bar{x}$	243,11	236,41	228,52	181,48	156,94	149,19	148,18	50,48	4,21	10,21	25,41
s	22,67	4,91	27,67	10,13	9,39	9,43	14,64	10,97	6,68	1,25	2,33
V	0,09	0,02	0,12	0,06	0,06	0,06	0,10	0,22	1,59	0,12	0,09

Tabelle 12: Sulfadimethoxinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 300 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 9 n = 5/Blutentn.	Sulfadimethoxinkonzentrationen (ug/ml) im Blut nach							t_{halb} (h)	GW (h)
	1h	2h	4h	6h	12h	24h	48h		
1	311,48	310,05	278,47	263,88	151,44	67,46	-	10,00	28,46
2	346,17	326,32	253,59	226,56	189,71	83,73	-	11,77	33,05
3	387,32	204,55	259,33	181,10	215,79	79,90	-	13,07	34,32
4	322,00	314,35	301,44	276,08	218,66	90,43	-	12,54	36,12
5	288,04	290,91	280,38	283,25	209,57	99,04	-	14,48	39,81
$\bar{x}$	331,00	289,24	274,64	246,17	197,03	84,11	-	12,37	34,35
s	37,78	49,02	19,00	42,43	27,88	11,81	-	1,65	4,16
v	0,11	0,17	0,07	0,17	0,14	0,14	-	0,13	0,12

Tabelle 13: Sulfadimethoxinkonzentrationen im Blut nach i.m.Injektion von 250 mg/kgKgw. bei Tauben

Versuchstier-gruppe 10 n = 5/Blutentn.	Sulfadimethoxinkonzentrationen (ug/ml) im Blut nach							t_{halb} (h)	GW (h)
	1h	2h	4h	6h	12h	24h	48h		
1	294,74	259,33	263,64	239,71	155,98	87,08	-	13,03	34,31
2	283,97	269,38	264,59	218,66	157,42	75,84	-	11,88	31,39
3	282,06	257,42	256,94	230,14	170,81	72,49	-	11,85	31,38
4	293,78	266,99	254,07	226,32	156,70	96,17	-	14,25	36,87
5	286,60	262,20	244,02	230,14	150,24	70,33	-	11,34	29,87
$\bar{x}$	288,23	263,06	256,65	228,99	158,23	80,38	-	12,47	32,76
s	5,75	5,05	8,34	7,61	7,59	10,93	-	1,17	2,80
V	0,02	0,02	0,03	0,03	0,05	0,14	-	0,09	0,08

4.2 Versuche IV, V

Hier sollten die optimalen Nachdosierungsintervalle gefunden werden, die einen anhaltend mindestwirksamen Blutspiegel von 5 mg% gewähren. Die Zweitinjektion sollte zu einem Zeitpunkt erfolgen, bei dem der Sulfonamid-Blutspiegel noch über 5 mg% liegt. Um praxisnahe Ergebnisse zu erzielen, wurde ein Nachdosierungsintervall von 24 Stunden angestrebt.

Nachdosiert wurden das Kurzzeitsulfonamid Sulfamethazin, um eine eventuelle prolongierte Ausscheidungszeit bzw. Kumulation nach einer zweiten Injektion auszuschließen und Sulfadimethoxin, da dieses Sulfonamid nach einmaliger Applikation von 250 mg/kg Kgw. nach 24 Stunden eine durchschnittliche Wirkstoffkonzentration von 8,03 mg% zeigt.

4.2.1 Sulfamethazinkonzentration im Blut nach Mehrfachbehandlung

Nach einer Erstinjektion von 150 mg bzw. 225 mg Sulfamethazin/kg Kgw. wurde das Sulfonamid 3 Stunden p.appl. bzw. 5 Stunden p.appl. in einer Höhe von je 150 mg/kg Kgw. nachdosiert. Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppen 11 und 12 gibt Abbildung 4. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Blutspiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s), Variationskoeffizienten (V) und Grenzwerte (GW) sind den Tabellen 14 und 15 zu entnehmen.

Bei den Tieren der Gruppe 11 ist eine durchschnittliche Sulfonamidspitzenkonzentration von 14,82 mg% zu finden und eine Wirkstoffkonzentration von 5 mg% hält sich durchschnittlich 7,11 Stunden. Bei Gruppe 12 beträgt die durchschnittliche Spitzenkonzentration 16,51 mg% und nach 11,6 Stunden wird die 5-mg%-Grenze unterschritten.

Abbildung 4: Mittlere Sulfamethazinkonzentration im Blut von Tauben (n = 5) nach Mehrfachbehandlung mit verschiedenen Dosierungen

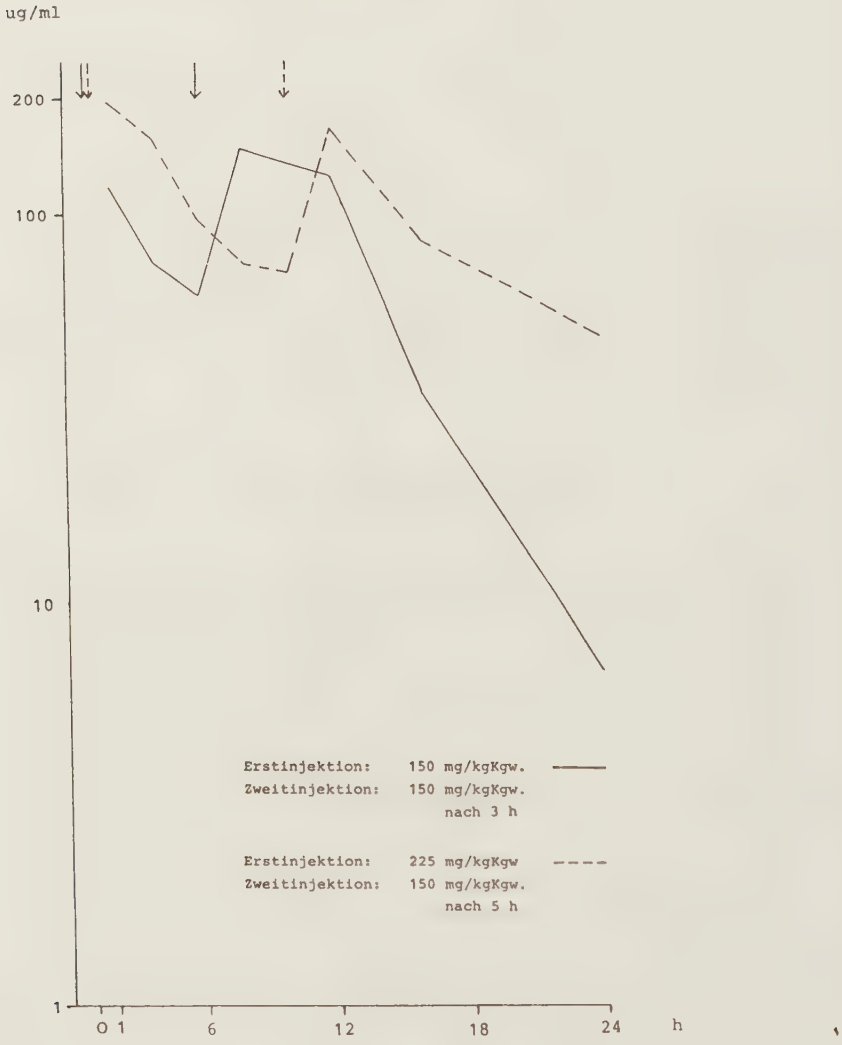


Tabelle 14: Sulfamethazinkonzentration im Blut von Tauben nach zweimaliger i.m. Injektion von 150 mg/kg Kgw. im 3-Stunden-Abstand

Versuchstier-gruppe 11 n = 5/Blutentn.	Sulfamethazinkonzentration (µg/ml) im Blut nach										
	1.Inj. 150mg			2.Inj. 150mg							
	0	1h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	24h	t_{halb} (h)	GW (h)
1		115,37	76,30	55,50	150,55	127,41	34,81	6,67	-	1,67	7,30
2		124,44	72,96	67,59	147,99	125,74	35,93	8,89	-	1,85	7,47
3		122,96	73,70	65,56	149,26	129,81	28,33	5,37	-	2,24	6,14
4		122,59	74,44	58,52	144,81	122,04	39,44	7,04	-	1,73	7,35
5		109,81	76,76	59,63	148,52	126,48	36,85	6,10	-	1,64	7,27
$\bar{x}$		119,03	74,83	61,37	148,23	126,30	35,07	6,81	-	1,83	7,11
s		6,24	1,64	5,03	2,14	2,8	4,14	1,32	-	0,25	0,55
v		0,05	0,02	0,08	0,01	0,02	0,11	0,19	-	0,13	0,08

Tabelle 15: Sulfamethazinkonzentration im Blut von Tauben nach zweimaliger i.m. Injektion von 225 mg bzw. 150 mg/kg Kgw. im 5-Stunden-Abstand

Versuchstier-gruppe 12 n = 5/Blutentn.	Sulfamethazinkonzentration (µg/ml) im Blut nach										t_{halb} (h)
	1.Inj. 225mg					2.Inj. 150mg					
	0	1h	2h	3h	4h	5h	6h	8h	12h	24h	
1		221,48	141,48	104,44	77,11		164,26	83,70	42,59	-	3,19
2		219,26	163,70	106,11	72,22		170,00	77,96	53,15	-	3,86
3		196,67	146,67	90,37	63,15		169,26	89,44	49,26	-	3,51
4		178,33	156,30	95,93	84,63		164,81	84,81	48,52	-	3,56
5		161,85	181,48	90,56	81,48		157,22	91,11	50,19	-	3,76
$\bar{x}$		195,51	157,93	97,48	74,52		165,11	85,40	48,74	-	3,58
s		25,83	15,72	7,48	8,61		5,10	5,18	3,86	-	0,26
v		0,13	0,10	0,08	0,12		0,03	0,06	0,08	-	

4.2.2 Sulfadimethoxinkonzentration im Blut nach Mehrfachbehandlung

Im 24-Stunden-Intervall wurde Sulfadimethoxin in einer Dosierung von 250 mg/kg Kgw. über 3 Tage hinweg appliziert. Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppe 13 gibt Abbildung 5. Zu keinem Zeitpunkt der Behandlung wurde eine Sulfonamidkonzentration von 7 mg% im Blut unterschritten, die Blutspiegelkurven zeigen einen linearen Verlauf. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Blutspiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s), Variationskoeffizienten (V) und Grenzwerte (GW) sind der Tabelle 16 zu entnehmen.

Nach wiederholter Injektion liegt der durchschnittliche 24h-Blutspiegelwert bei 9,16 mg%, nach der 3. Injektion bei durchschnittlich 7,02 mg%. Der Grenzwert wird am 2. Behandlungstag nach 34,5 und am 3. Tag nach 29,02 Stunden unterschritten. Im Verlauf der beiden ersten Injektionen stiegen die Spitzenkonzentrationen, die jeweils 1 Stunde p.appl. gemessen wurden, an und fielen nach der 3. Injektion etwas ab.

Abbildung 5: Mittlere Sulfadimethoxinkonzentration im Blut von Tauben (n = 5) nach dreimaliger i.m. Injektion von 250 mg/kgKgw. im 24-Stunden-Abstan

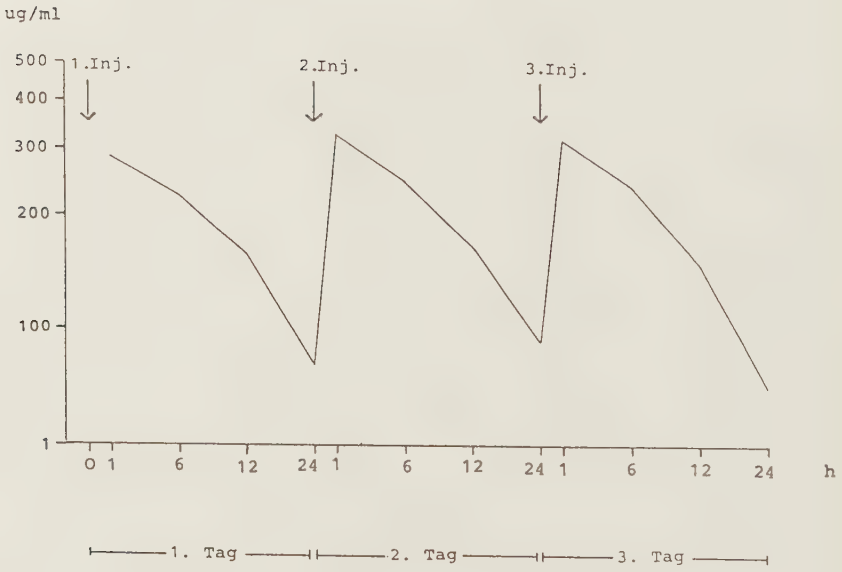


Tabelle 16 : Sulfadimethoxinkonzentrationen im Blut von Tauben nach dreimaliger i.m. Injektion von 250 mg/kgKgw. im 24-Stunden-Abstand

Versuchstier-gruppe 13 n = 5/Blutentn..	Sulfadimethoxinkonzentration (µg/ml) im Blut nach													
	1.Inj.	2.Injektion						3.Injektion						
	Tab.13	1h	6h	12h	24h	t_{halb} (h)	GW (h)	1h	6h	12h	24h	48h	t_{halb} (h)	GW (h)
1		321,05	252,63	168,89	103,35	13,91	37,96	352,39	238,76	145,22	67,22	-	9,63	27,70
2		348,33	250,72	163,64	91,87	11,99	33,87	278,70	170,57	153,83	70,33	-	12,27	30,26
3		305,26	263,64	162,20	85,86	12,09	33,37	314,83	275,84	132,06	80,86	-	11,06	30,70
4		330,86	222,00	165,31	86,60	12,21	33,32	336,36	280,86	164,84	68,42	-	9,67	28,67
5		341,87	246,17	170,57	90,43	12,07	33,98	310,53	226,79	148,56	64,35	-	10,07	27,75
$\bar{x}$		329,47	247,03	166,12	91,62	12,45	34,50	318,56	238,56	148,90	70,24	-	10,54	29,02
s		17,09	15,40	3,52	7,03	0,82	1,96	27,97	44,55	12,00	6,32	-	1,13	1,40
V		0,05	0,06	0,02	0,08	0,07	0,06	0,09	0,19	0,08	0,09	-	0,11	0,05

4.3 Versuch VI

Ziel des Versuchs war es, nach einmaliger Applikation die Verteilung der Sulfonamide in Organen und Geweben der klinisch gesunden Taube aufzuzeigen.

4.3.1 Sulfamethazinkonzentration im Gewebe

Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppe 14 nach i.m.-Applikation von 250 mg Sulfamethazin/kg Kgw. gibt Abbildung 6. Die höchsten Gewebekonzentrationen weisen Niere, Leber, Lunge, Muskulatur, Gehirn und Darm, in der genannten Reihenfolge abfallend, auf. Beim Darm verläuft die Sulfonamidausscheidung, im Vergleich zu den übrigen Geweben, in den ersten 6 Stunden verlangsamt. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Gewebespiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s) und Variationskoeffizienten (V) sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

12 Stunden p.appl. ist in Darm, Gehirn, Muskulatur und Lunge Sulfamethazin nicht mehr nachweisbar, 18 Stunden p.appl. liegen die Sulfonamidkonzentrationen in Niere und Leber unterhalb der Nachweisgrenze.

Abbildung 6: Mittlere Sulfamethazinkonzentration im Gewebe nach i.m.Injektion von 300 mg/kg Kgw. bei Tauben (n = 3)

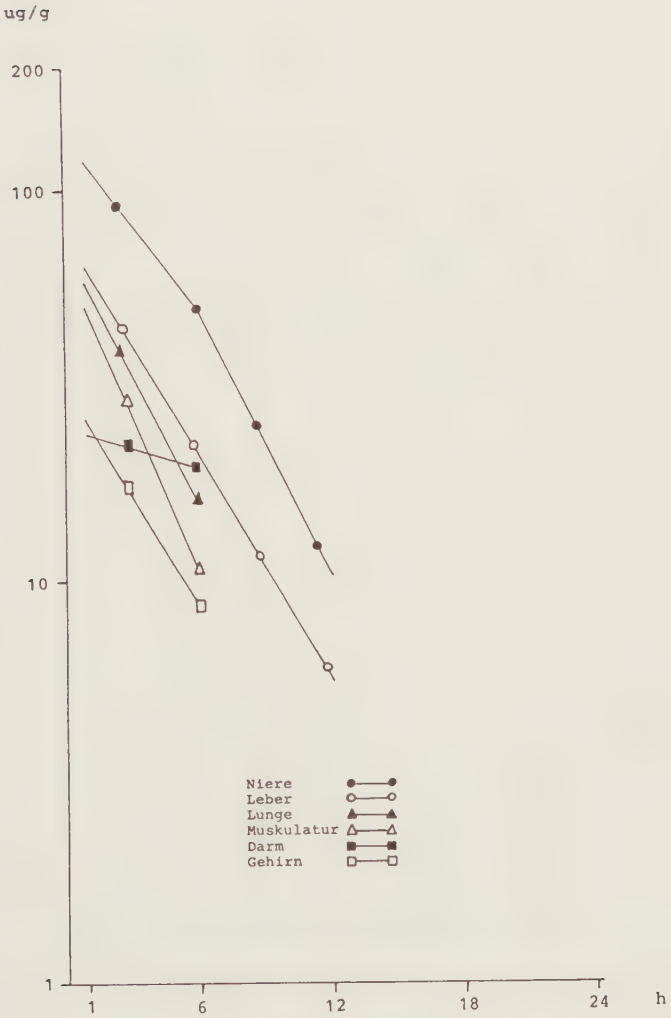


Tabelle 17: Durchschnittliche Sulfamethazinkonzentration im Gewebe nach i.m. Injektion von 300 mg/kgKgw. bei Tauben (n = 3)

Organ	Mittlere Sulfamethazinkonzentration in µg/g (s) nach				t_{halb} (h)
	1h	6h	12h	24h	
Niere	119,26 (8,07)	48,95 (2,34)	10,43 (1,80)	-	3,11
Leber	63,27 (4,47)	21,17 (2,13)	5,62 (0,91)	-	3,14
Lunge	56,48 (1,82)	15,93 (1,70)	-	-	2,74
Muskulatur	49,91 (3,79)	10,68 (1,05)	-	-	2,35
Darm	23,83 (5,04)	19,44 (2,00)	-	-	0,96
Gehirn	25,93 (4,86)	8,21 (0,91)	-	-	3,06

4.3.2 Sulfamethoxydiazinkonzentration im Gewebe

Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppe 15 nach i.m.-Applikation von 250 mg Sulfamethoxydiazin/kg Kgw. gibt Abbildung 7. Die höchsten Gewebekonzentrationen weisen Niere, Lunge, Leber, Darm, Muskulatur und Gehirn, in der genannten Reihenfolge genannt, abfallend, auf. Schnell erfolgt die Sulfonamidausscheidung aus dem Darm, am langsamsten aus der Leber. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Gewebsspiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s) und Variationskoeffizienten (V) sind der Tabelle 18 zu entnehmen.

24 Stunden p.appl. ist Sulfamethoxydiazin im Darm nicht mehr nachweisbar, 48 Stunden p.appl. liegen in Lunge, Muskulatur und Gehirn und 72 Stunden p.appl. in Niere und Leber die Sulfonamidkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze.

Abbildung 7: Mittlere Sulfamethoxydiazinkonzentration im Gewebe nach i.m.Injektion von 300 mg/kg Kgw. bei Tauben (n = 3)

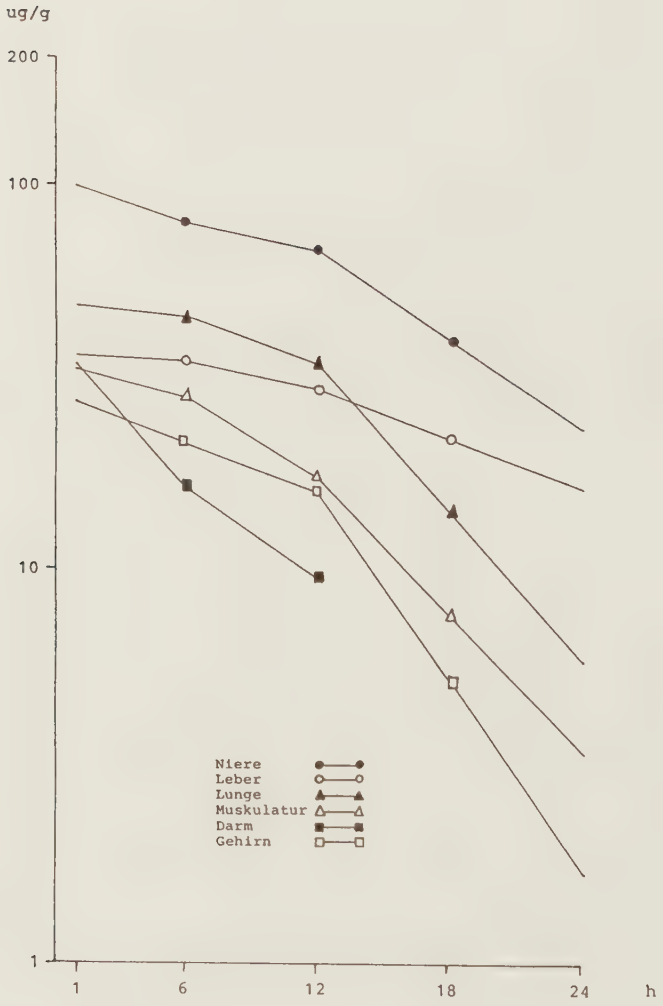


Tabelle 18: Durchschnittliche Sulfamethoxydiazinkonzentration im Gewebe nach i.m. Injektion von 300 mg/kgKgw. bei Tauben (n = 3)

Organ	Mittlere Sulfamethoxydiazinkonzentration in µg/g (s) nach						t_{halb} (h)
	1h	6h	12h	24h	48h	72h	
Niere	94,40 (14,79)	76,04 (28,21)	64,34 (15,29)	22,40 (5,59)	6,15 (1,09)	- -	11,6
Leber	34,17 (4,43)	33,05 (13,75)	28,73 (12,19)	15,86 (4,33)	3,72 (0,87)	- -	14,24
Lunge	46,42 (7,96)	43,26 (16,14)	34,77 (8,99)	5,77 (3,02)	- -	- -	7,23
Muskulatur	32,39 (8,99)	26,84 (8,21)	16,86 (3,90)	3,33 (0,72)	- -	- -	6,84
Darm	32,45 (10,85)	15,58 (3,99)	9,26 (1,70)	- -	- -	- -	6,72
Gehirn	26,07 (3,95)	20,58 (9,99)	15,42 (5,10)	1,66 (1,58)	- -		6,72 4,94

4.3.3 Sulfadimethoxinkonzentration im Gewebe

Eine graphische Darstellung der durchschnittlichen Sulfonamidkonzentrationen der Versuchsgruppe 16 nach i.m.-Applikation von 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. gibt Abbildung 8. Die höchsten Gewebekonzentrationen weisen Niere, Lunge, Leber, Darm, Muskulatur und Gehirn, in der genannten Reihenfolge genannt abfallend, auf. Die durchschnittlichen und individuellen Werte der Gewebespiegel, Halbwertszeiten (t_{50}), Standardabweichungen (s) und Variationskoeffizienten (V) sind der Tabelle 19 zu entnehmen.

In Lunge, Muskulatur, Darm und Gehirn ist 48 Stunden p.appl. Sulfadimethoxin nicht mehr nachweisbar, 72 Stunden p.appl. liegt in allen Geweben die Sulfonamidkonzentration unter der Nachweisgrenze.

Abbildung 8: Mittlere Sulfadimethoxinkonzentration im Gewebe nach i.m.Injektion von 250 mg/kg Kgw. bei Tauben (n = 3)

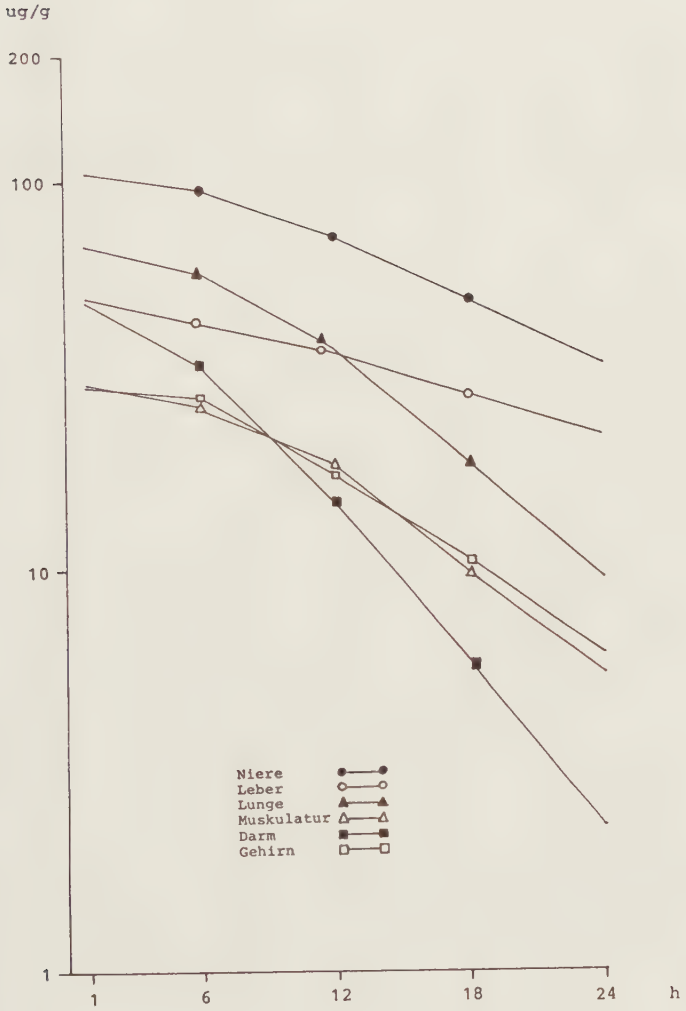


Tabelle 19: Durchschnittliche Sulfadimethoxinkonzentration im Gewebe nach i.m.Injektion von 250 mg/kg Kgw. bei Tauben (n = 3)

Organ	Mittlere Sulfadimethoxinkonzentration in µg/g (s) nach						t_{halb} (h)
	1h	6h	12h	24h	48h	72h	
Niere	102,31 (12,32)	92,98 (9,05)	71,13 (18,09)	30,38 (4,94)	3,35 (2,99)	-	12,95
Leber	48,40 (6,63)	44,82 (4,12)	36,20 (3,66)	22,17 (2,41)	2,60 (2,29)	-	19,80
Lunge	66,26 (11,22)	56,70 (2,76)	36,92 (11,18)	9,41 (4,52)	-	-	7,81
Muskulatur	29,91 (1,57)	26,63 (2,68)	17,89 (1,99)	6,41 (1,32)	-	-	9,70
Darm	48,17 (7,39)	33,09 (5,35)	14,83 (1,91)	2,27 (1,94)	-	-	4,73
Gehirn	29,82 (4,45)	27,19 (2,75)	17,54 (2,28)	5,50 (2,08)	-	-	9,19

4.4 Versuch VII

Der histologischen Untersuchung wurden Niere, Leber und Brustmuskel (Injektionsstelle) von Tieren der Versuchsgruppen 17, 18, 19 und 20 unterzogen und mit Schnitten der unbehandelten Kontrolltiere verglichen. Da bei den Kontrolltieren bereits entzündliche Prozesse in den Nieren festgestellt wurden, können ähnliche, vereinzelt auftretende Veränderungen bei den Versuchsgruppen nicht sicher als Versuchsergebnis gewertet werden.
Von SILLER (1971) wurde anstelle des Terminus Henle'sche Schleife die für die Vogelniere zutreffendere Bezeichnung Markschleife übernommen.

4.4.1 Histologische Organbefunde nach einmaliger Sulfamethazin-Applikation

24 Stunden nach Applikation liegen folgende Befunde vor:

Alle pathologischen Nierenveränderungen treten immer in kleinen umschriebenen Bereichen auf, die etwa einem Nierenläppchen entsprechen, während in angrenzenden Gewebsteilen keine von der Norm abweichenden Strukturen feststellbar sind. Im peritubulären Kapillarbett liegt in wenigen Gefäßchen eine deutliche Blutfülle vor, vereinzelt sind Extravasate zu finden. Der Kapselraum der BOWMAN'schen Kapsel der Glomerula ist deutlich erweitert. Am stärksten in Mitleidenschaft gezogen sind die proximalen Tubuli contorti. Das Zytoplasma des kubischen bis zylindrischen Tubulusepithels ist feinwabig gequollen, das Lumen stark verengt und mit feinkörnigen Massen angefüllt. Die Kerne sind groß und blasig mit Kernwandhyperchromasie, in einigen Tubuli liegt Kernschwund vor. Die Querschnitte der Markschleifen erscheinen unverändert, die Marksammeltubuli weisen ebenfalls keine Veränderungen auf.

In den großen Gefäßen der Leber besteht eine mäßige Hyperämie. Ohne spezielle Beziehung zur Läppchenstruktur liegt eine diffuse parenchymatöse Degeneration vor, die Zellkerne sind gut erhalten.
Im Bereich der Injektionsstelle besteht in dem Muskulus pectoralis superficialis eine frische Blutung und eine hyalinschollige Degeneration der umliegenden Muskelfasern.

72 Stunden nach Applikation bestehen Nierenveränderungen in Form von Glomerula- und nephrotischen Veränderungen der proximalen Tubuli contorti unverändert fort. In den distalen gewundenen Abschnitten der Harnkanälchen löst sich verschiedentlich die gesamte, gut erhaltene Epithelauskleidung von der Unterlage.
In der Leber findet sich eine deutliche Hyperämie der großen Gefäße, neben der diffusen parenchymatösen besteht herdweise auch eine vakuoläre Leberzelldegeneration. Gelegentlich sind perivaskuläre entzündliche Zellinfiltrate und in einem Fall massive Zellansammlung aus Lymphozyten, Histiozyten und Monozyten anzutreffen. Eine Reaktion der KUPFER'schen Sternzellen erfolgt nicht.
Im Brustmuskel wird die Blutung im Bereich der Injektionsstelle resorbiert. Am Ort der Resorption und in der Umgebung, besonders im Interstitium, erscheinen zahlreiche Makrophagen, Lymphozyten, wenig Heterophile und Histiozyten.

4.4.2 Histologische Organbefunde nach 1-maliger Sulfadimethoxinbehandlung

24 Stunden nach Applikation sind auch bei dieser Gruppe die Nierenveränderungen stets auf einzelne umschriebene Bereiche beschränkt. Innerhalb dieser Areale zeigt das peritubuläre Kapillarbett eine gleichmäßige Hyperämie, das Aussehen der

proximalen gewundenen Tubuli entspricht dem der Nieren Sulfamethazin-behandelter Tiere. Doch liegen stärker ausgeprägte degenerative Veränderungen im Sinne einer trüben Schwellung mit Kernschwund vor allem auch in den distalen Tubuli contorti vor. Degenerative Zellveränderungen sind vereinzelt in den Anschnitten der Markschleifen feststellbar.

In den Lebern besteht zu diesem Zeitpunkt Hyperämie in den großen Gefäßen. Die parenchymatöse Degeneration ist im gesamten Blickfeld unabhängig von der Läppchenstruktur deutlich ausgeprägt. Die Leberzellen wirken wie aufgeblasen und die großen, bläschenförmigen, chromatinarmen Kerne verschwinden, so daß diffus verteilte fokale Leberzellnekrosen erscheinen. Eine entzündliche Reaktion fehlt, ebenso wie eine von seiten des RES.

Die Pektoralmuskulatur zeigt im Bereich des Stichkanals eine umfangreiche Blutung, hyalinschollige Muskelfaserdegeneration und vereinzelt Muskelfasernekrosen.

72 Stunden nach Applikation sind in den Nieren über weite Strecken kapillare Hyperämie und immer wieder Extravasate zu finden. Auch die Glomerula sind deutlich blutgefüllt und der Kapselraum der BOWMAN'schen Kapsel ist erweitert. Die nach 24 Stunden beobachteten Veränderungen der proximalen und distalen Tubuli bestehen verstärkt weiter. Einige Tubuli sind erweitert und zeigen eine kompensatorische Hypertrophie des Epithels, die Anschnitte der Markschleifen sind gleichsinnig verändert.
Zu diesem Zeitpunkt bestehen auch die degenerativen Veränderungen der Leber unverändert weiter.

In der Muskulatur sind an der Einstichstelle neben Blutung und hyalinscholliger Degeneration in großem Umfang Muskelfasernekrosen feststellbar. Wiederum sind ausgeprägte entzündliche Infiltrate, vorwiegend Makrophagen, Lymphozyten, Heterophile und Histiozyten um die Einstichstelle und im benachbarten Interstitium, anzutreffen.

4.4.3 Histologische Organbefunde nach 3-maliger Sulfadimethoxinbehandlung

24 Stunden nach der 3. Applikation zeigen die Nieren ausgeprägte Blutfülle der großen Gefäße und der peritubulären Kapillarien mit Extravasatbildung. Die Veränderungen ziehen größere Areale mit ein, so daß nur wenige Läppchen unbeteiligt erscheinen. Eine ganze Reihe von Nierenkörperchen zeigen Hyperämie , vereinzelt auch eine Verquellung mesengialer Schlingen. Regelmässig besteht eine Erweiterung des intrakapsulären Raumes der BOWMAN'schen Kapsel. Verändert sind vor allem die proximalen Tubuli contorti. Ihre Epithelien sind geschwollen, teilweise eosinophil, die blasigen, chromatinarmen Kerne verfallen der Lysis, und das Lumen wird vollständig mit körnigen eosinophilen Massen erfüllt. Das nekrotische Epithel bildet zusammen mit geschwollenem und abgestoßenem Epithel eine homogene Masse. Völlig homogenisierte oder lytische Tubuli, die von entzündlichen Zellinfiltraten aus Makrophagen und Lymphozyten umgeben bzw. durchsetzt werden, werden vereinzelt beobachtet. Tubuliregenerate mit hypertrophierten flachen Epithelien sind selten. Degenerative Veränderungen zeigen auch die distalen Tubuli contorti. Die Kerne der mehrschichtigen Epithelauskleidung der Marksammelgänge und der Uretheräste sind auffallend groß mit deutlichen Nukleoli, die Zellen geschwollen und mit viel Schleim bedeckt. Zu diesem Zeitpunkt besteht eine hochgradige Blutfülle der großen Lebergefäße und eine diffuse, parenchymatöse Leberzelldegeneration mit vereinzelten Leberzellnekrosen. Entzündliche Infiltrate fehlen.

72 Stunden nach der letzten Injektion hatte sich weder das Gewebebild der Nieren noch der Leber wesentlich verändert.

4.4.4 Histologische Organbefunde nach 1-maliger Sulfamethoxydiazinbehandlung

24 Stunden nach Applikation ist in den Nieren keine auffällige Hyperämie feststellbar, die Glomerula erscheinen unverändert. Die proximalen Tubuli contorti zeigen die gleichen, aber weniger ausgeprägten, degenerativen Veränderungen (trübe Schwellung) wie bei den anderen Sulfadrogen bereits beschrieben. Nekrotische Veränderungen sind selten zu finden und betreffen nur einzelne Zellen. Die distalen gewundenen Tubuli und die Marksammelkanälchen unterliegen gleichsinnigen nephrotischen Veränderungen, die Markschleifen bleiben unbeeinträchtigt.

In der Leber besteht eine Blutfülle der großen Gefäße, gelegentlich sind Extravasate anzutreffen. Die parenchymatöse Degeneration der Leberzellen ist schwach ausgeprägt und auf vereinzelte Leberbereiche beschränkt.

In der Muskulatur findet sich um den mit Blut gefüllten Injektionskanal eine hyalinschollige Degeneration der Muskelfasern.

72 Stunden nach Applikation hat sich das histopathologische Bild weder in der Niere noch der Leber verändert.

In der Muskulatur sind die genannten Degenerationserscheinungen von entzündlichen Reaktionen begleitet.

5. Diskussion

Die Sulfonamide Sulfamethazin, Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin besitzen eine hohe Aktivität gegen Bakterien und bestimmte Protozoen. Die individuelle intramuskuläre Applikation von Sulfonamiden wurde in der Vogelpraxis nur vereinzelt eingesetzt, da diese Form der Therapie einen zusätzlichen Kostenfaktor darstellt.
Da es sich jedoch bei Tauben um Liebhabertiere von beträchtlichem Wert handeln kann und vom Besitzer eine optimale medizinische Betreuung gefordert wird, sollte die individuell dosierbare intramuskuläre Injektion von Sulfonamiden als Medikationsform in Betracht gezogen werden können.

Die Toxizität bzw. Nebenwirkungen in Form von Gewebsschädigungen, Veränderungen des Blutbildes und Schädigung der Nieren lassen sich bei Beachtung der Dosierungsvorschriften in der Tiermedizin auf ein Minimum reduzieren. Jedoch ist ein klinisch unauffälliges Erscheinungsbild des Vogels nicht grundsätzlich auf den Zustand der Nierenfunktion zu übertragen. Erst nach massivster Nierenbelastung ist mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu rechnen, da die Vogelniere über eine sehr große Anzahl von Nephronen verfügt und so in hohem Maße zu kompensatorischer Leistung befähigt ist (MEHNER/HARTFIEL 1983).

Von WELSH (1946) wurde eine therapeutisch wirksame Sulfonamidmindestkonzentration von 5 mg% im Vollblut übernommen. Doch kann aus den nach Verabreichung eines Sulfonamides festgestellten Blutspiegeln nicht grundsätzlich auf die chemotherapeutische Wirksamkeit geschlossen werden. Für die einzelnen Sulfonamide liegen individuelle Schwellenwerte vor und somit ist es nicht möglich, für alle Sulfonamide einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel in gleicher Höhe anzugeben. Auch sind Ergebnisse von in-vitro-Untersuchungen der minimalen Hemmkonzentration (MHK) eines Sulfonamides nicht grundsätzlich den in-vivo-Wirkungen gleichzusetzen. Eine Erklärung hierfür ist sicher das Zusammenspiel zwischen körpereigener Abwehr und Pharmakon.

In-vitro-Beeinflussungen der MHK sind durch verschiedene Nährmedien, z.B. durch Phosphatpuffer, denkbar.

Ausgehend von den Dosierungsvorschlägen SIMUNEK'S (1978) wurde eine Injektionsdosis von 150 mg Sulfonamid/kg Kgw. gewählt, diese dann um 50% und 100% erhöht.

Bei der Applikation der Sulfonamide als Einzeldosis stellte sich heraus, daß für alle Sulfonamide Dosierungen von 150 mg/kg Kgw. ausreichen , die gewünschte Konzentration von mindestens 5 mg% im Blut zu erreichen. Stets lagen 1 Stunde p.appl. die Sulfonamidspitzenkonzentrationen vor. Der schnelle exponentielle Abfall der Höchstkonzentration zeigt für Sulfamethazin, daß bereits nach 3,25 Stunden die Sulfonamid-Blutkonzentration unter den 5 mg%-Wert fällt und daß Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin nach sehr viel langsamerer Ausscheidung den Grenzwert nach 9,74 bzw. 15,82 Stunden unterschreiten. Die Halbwertszeiten liegen für Sulfamethazin, Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin bei 1,8, 5,33 und 7,08 Stunden. Die Dosierungsvorschläge VOGELS (1983) können demnach nicht bestätigt werden.

Eine Erhöhung der Dosis um 50% und 100% führte bei allen Sulfonamiden zu einer Verlängerung der therapeutischen Konzentration. Auffällig ist die zwei-phasige Ausscheidung des Sulfamethazins bei Dosierungen von 225 mg und 300 mg/kg Kgw.. Nach anfänglich langsamer Ausscheidung fällt der Sulfonamid-Blutspiegel ab der 6. Stunde rapide ab, um nach 6,33 bzw. 9,06 Stunden den Grenzwert zu unterschreiten. KIETZMANN (1981) untersuchte die Metabolisierung von Sulfamethazin in der Phase des Initialpeaks. Danach erscheint der Initialpeak als eine "metabolische Anpassungsphase", nach der sich ein Plateau erst bei maximaler Ausschöpfung von Möglichkeiten der Biotransformation einstellt, wobei anzunehmen ist, daß die Azetylierungsreaktion eine solche Phase durchläuft. Für Sulfamethoxydiazin ist für die Dosierung von 225 mg und 300 mg/kg Kgw. ebenfalls eine 2-phasige Ausscheidung zu vermerken. Nach anfänglicher Plateaubildung fällt nach 12 Stunden der Wirkstoffspiegel ab und unterschreitet 13,9 bzw. 17,13 Stunden p.appl. den Grenzwert.

Daraus ist ersichtlich, daß eine einmalige Sulfamethazin- oder Sulfamethoxydiazin-Applikation/24 h zur praxisnahen Bekämpfung von Infektionskrankheiten nicht geeignet ist, zumal nach Applikation von 300 mg die Sulfonamid-Spitzenkonzentrationen zu weit in den toxischen Bereich geraten.
Die Tiere zeigen Unverträglichkeitssymptome in Form von Wasser- und Nahrungsverweigerung , Apathie und Erbrechen.
Laut WALTER und HEILMEYER (1969) sollten Höchstkonzentrationen von 20 mg% beim Menschen nicht überschritten werden.

Nach Applikation von 225 und 300 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. konnte ein langsamer exponentieller Ausscheidungsmodus festgestellt werden. Für beide Dosierungen sind nach 24 Stunden noch Blutspiegelwerte von durchschnittlich 5,04 bzw. 8,41 mg% zu messen und eine Grenzwert-Unterschreitung findet man nach 25,41 bzw. 34,35 Stunden. Da der Wert von 5,04 mg% zu knapp am therapeutischen Mindestblutspiegel liegt und 2 der im Versuch stehenden Tauben diesen Wert unterschritten hatten, die Applikation von 300 mg/kg Kgw. jedoch zu starke Veränderungen des klinischen Erscheinungsbildes hervorruft, wurde eine 4. Dosierung von 250 mg/kg Kgw. gewählt. In diesem Fall konnte ein durchschnittlicher Blutspiegelwert von mindestens 5 mg% bis zu 32,76 Stunden p.appl. gemessen werden und der durchschnittliche Sulfonamid-Blutspiegel lag 24 Stunden p.appl. bei 8,03 mg%. Die Halbwertzeit beträgt durchschnittlich 12,47 Stunden. Von 15 im Versuch stehenden Tieren zeigten nur 4 Tiere Unverträglichkeitssymptome in Form von Nahrungsverweigerung über 2 Stunden und Aufplustern des Gefieders.

Ursächlich für die 2-phasige Ausscheidung von Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin können u.U. resorptionsbedingte Vorgänge genannt werden. Nach anfänglichen Gewebsdefekten, einhergehend mit vasokonstriktorischen Prozessen, wird zunächst die Resorption gestört, um nach Erholung der Resorptionsmechanismen unverändert abzulaufen. Dem widerspricht die exponentielle Ausscheidung von Sulfadimethoxin, des am stärksten gewebsreizenden Sulfonamides.

Die Eliminationszeiten der einzelnen Sulfonamide können durch die Plasmaproteinbindungsraten bedingt sein. Für Sulfamethazin wurde eine Proteinbindung von 14,8% ermittelt, für Sulfamethoxydiazin 0,4% und für Sulfadimethoxin 20,2%.
Auch spielt bei dem Ausscheidungsmodus sicher der hohe Grundumsatz und die besondere Stoffwechsellage der Tiere eine Rolle.

Auffallend sind oft die individuell sehr schwankenden Sulfonamid-Blutspiegel von Tieren einer Versuchsgruppe. MacDIARMID (1983) weist auf eine breite Palette von biologischen, physikalischen und pharmakologischen Faktoren hin, die individuell die Absorption eines Medikamentes vom Applikationsort beeinflussen können. Wenn man einen Taubenbestand mit der auf das Körpergewicht bezogenen gleichen Dosis eines Sulfonamides therapiert, ist immer mit Schwankungen in der Blutkonzentration zu rechnen, allein durch die unterschiedlichen Muskel-Fett-Verhältnisse oder abweichende Extrazellulärvolumina bei den verschiedenen Tieren. Auch ist nie auszuschließen, daß bei einzelnen Tieren durch frühere oder bestehende Infektionen Beeinträchtigungen der Metabolisierungs- bzw. Ausscheidungsmechanismen vorliegen.

Sulfamethazin wurde nach Erstinjektion von 150 bzw. 225 mg/kg Kgw. nach 3 bzw. 5 Stunden mit jeweils 150 mg/kg Kgw. nachdosiert. Auch hier ist eine schnelle Ausscheidung zu verzeichnen, die Grenzwert-Unterschreitung erfolgt nach 7,11 bzw. 11,6 Stunden, die Halbwertszeiten liegen bei 1,83 bzw. 3,58 Stunden. Eine Kumulation findet nicht statt.
Demnach erweist sich Sulfamethazin für Tauben als ein zur i.m.-Injektions-Therapie, sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachgabe, ungeeignetes Chemotherapeutikum.

Sulfadimethoxin wurde in der für Tauben geeignetsten Dosis von 250 mg/kg Kgw. im 24-Stunden-Intervall über 3 Tage hinweg appliziert. Zu keinem Zeitpunkt der Behandlung wurde ein Sulfonamidblutspiegel von 7 mg% unterschritten, die Kurve zeigt einen

exponentiellen Verlauf, Plateaubildung findet nicht statt, die durchschnittliche Halbwertszeit liegt nach der zweiten Injektion bei 12,45 Stunden und nach der dritten Injektion bei 10,5 Stunden. Zwar liegt für 6 h p.appl. die Spitzenkonzentration über 20 mg%, doch während des Behandlungszeitraumes kumuliert das Sulfonamid nicht. Nach Erhöhung der Sulfonamidspitzenkonzentration 1 Stunde p.appl. am 2. Behandlungstag, fiel die Konzentration 1 Stunde p.appl. am 3. Behandlungstag leicht ab. Die durchschnittlichen 24h-Sulfonamidblutspiegelwerte liegen am 1., 2. und 3. Behandlungstag bei 8,03, 9,16 und 7,02 mg%. Dieser Anstieg bzw. Abfall der 24-Stunden-Werte gegenüber dem 24-Stunden-Wert nach der 1. Injektion wurde mittels des t-Testes nach SACHS (1978) auf seine Zufälligkeit geprüft. Nach Unterstellung einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0,05$) erweist sich der Wert von 7,02 mg% am 3. Behandlungstag als echte Abweichung. Folglich kann eine beschleunigte Ausscheidung angenommen werden, möglicherweise bedingt durch Enzyminduktion.

Um die Verteilung der Sulfonamide in den Organen zu prüfen, wurden die Sulfonamidkonzentrationen nach Applikation von 300 mg Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin und 250 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. in Niere, Leber, Lunge, Brustmuskulatur, Darm und Gehirn ermittelt.
Nach Sulfamethazin-Gabe sind die höchsten Konzentrationen in der Niere zu finden, gefolgt von Leber, Lunge, Muskulatur, Gehirn und Darm. Im Vergleich zu den übrigen Geweben verläuft die Ausscheidung aus dem Darm langsam. Doch ist im Darm, ebenso in Gehirn, Muskulatur und Lunge Sulfamethazin 12 Stunden p.appl. nicht mehr nachweisbar, 18 Stunden p.appl. liegen die Sulfonamidkonzentrationen in Niere und Leber unter der Nachweisgrenze.

Nach Applikation von Sulfamethoxydiazin finden sich in der Niere ebenfalls die höchsten Sulfonamidkonzentrationen, gefolgt von Lunge, Leber, Darm, Muskulatur und Gehirn. Im Nierengewebe sind noch nach 24 Stunden Wirkstoffkonzentrationen über 5 mg% meßbar, auch die Lunge weist einen hohen Sulfonamidgehalt auf. Schnell

erfolgt die Elimination aus dem Darm, langsam aus der Leber. 24 Stunden p.appl. ist Sulfamethoxydiazin im Darm nicht mehr nachweisbar, 48 Stunden p.appl. liegen die Sulfamethoxydiazin-Konzentrationen in Lunge, Muskel und Gehirn unter der Nachweisgrenze und 72 Stunden ist Sulfamethoxydiazin in Niere und Leber nicht mehr nachweisbar.

Auch nach Sulfadimethoxin-Injektion zeigen die Nieren die höchsten Sulfonamidkonzentrationen, gefolgt von Lunge, Leber, Darm, Muskulatur und Gehirn. Wiederum sind hohe Konzentrationen in der Lunge zu finden. Die Elimination verläuft in allen Geweben langsam, am schnellsten fällt die Konzentration im Darm. 48 Stunden p.appl. liegt die Sulfadimethoxin-Konzentration in Lunge, Darm, Muskel und Gehirn unter der Nachweisgrenze, 72 Stunden p.appl. ist Sulfadimethoxin in Niere und Leber nicht mehr nachzuweisen.

Entscheidend für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Sulfonamides ist, ob im Absiedlungsort der zu bekämpfenden Mikroorganismen eine gegen diese Bakterien wirksame minimale Hemmkonzentration (MHK) des Sulfonamides vorliegt. Abhängig von der Durchblutung der Gewebe kann eine konstante Sulfonamidkonzentration im Blut von 5-10 mg% ein Anhaltspunkt für die Verteilung des Pharmakons in den Geweben sein, doch ist von der Sulfonamidkonzentration im Blut nicht grundsätzlich auf die Wirkstoffkonzentration in den Organen zu schließen.

Somit ist das von WÖHLER (1961) beschriebene optimale Sulfonamid-Verteilungsverhältnis in Blut und Gewebe von 3 : 1 nicht grundsätzlich zu übernehmen.

Auch stehen Untersuchungen über die Verteilung der Sulfonamide Sulfamethazin, Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin im vorgeschädigten Organismus der Taube aus.

Bei der gesunden Taube findet man in der Niere stets die höchsten Sulfonamid-Konzentrationen. Dieses bestätigt die Ergebnisse von RANDALL et al. (1959), RIEDER (1963), KRIEG und SIEGMANN (1967)1. und RIGHTER et al. (1970). Der hohe Wirkstoffgehalt der Nieren erklärt sich aus der Funktion der Nieren als Hauptausscheidungsorgane für Sulfonamide.

Die von KRIEG und SIEGMANN (1967) gefundenen, sehr hohen Leberwerte konnten nicht bestätigt werden. Ob der Taubenleber der gleiche Stellenwert in der Sulfonamidvermetabolisierung zukommt wie der Hühner- oder Säugerleber kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.
Die relativ hohen Werte der Lunge, vor allem nach Behandlung mit Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin, resultieren wohl aus der starken Durchblutung des Organes.
Die niedrigen Konzentrationen in der Brustmuskulatur lassen darauf schließen, daß ein sehr rascher Abtransport der Sulfonamide aus der Umgebung der Injektionsstelle stattfindet, was für eine sehr rasche Resorption wässeriger Injektionslösungen spricht. Möglicherweise beschleunigen Bewegungen der Tiere, z.B. Flügelschlag, die Resorptionsgeschwindigkeit der Sulfonamide.

Die geringe Sulfonamidkonzentration im Gehirn läßt auf eine für Sulfonamide schwer permeierbare Blut-Liquor-Schranke schliessen. Auch bestätigen sich die Untersuchungsergebnisse von WITZGALL (1953), denen zufolge heterocyclisch substituierte Sulfonamide weniger liquorgängig sind als azyclisch-substituierte Sulfonamide.
Nach JAKSCH (1971) ergeben Pharmaka mit hohem Eiweißbindungsvermögen trotz hoher Blutspiegel beim Geflügel niedrige Gewebespiegel.
FUST (1960) wirft die Frage auf, ob zwischen dem Ausmaß der Proteinbindung verschiedener Sulfonamide und ihrem Vermögen, die Blut-Liquor-Schranke zu durchdringen, eine gegensinnige Parallelität besteht.
SÄKER (1939) führt die unterschiedlichen Sulfonamidkonzentrationen in den einzelnen Organen auf die verschieden starke Adsorption an das Organeiweiß zurück.
Der von verschiedenen Seiten erhobene Befund, daß alle Depot-Sulfonamide eine hohe Bindung an Eiweiß zeigen, ließ vermuten, daß hierdurch die lange Verweildauer dieser Substanzen bedingt ist; gegen einen solchen direkten Zusammenhang spricht jedoch, daß man auch bei rasch ausgeschiedenen Sulfonamiden (Sulfamethazin) hohe Plasmaeiweißbindungen findet.

WÖHLER und SPECKMANN (1961) machen für einen langandauernden Sulfonamidspiegel neben der quantitativen Bindung vor allem auch die Stärke der Bindung verantwortlich. Jede Tierspezies hat für Sulfonamide ein anderes Bindungsvermögen (SCHOLTAU 1961), für die Taube lagen bisher entsprechende Angaben nicht vor.

Nach dem Ergebnis der histologischen Veränderungen sind bei der Metabolisierung und Ausscheidung der untersuchten Therapeutika Leber und Nieren beteiligt.

Alle angewandten Substanzen lösen in der Leber eine Hyperämie der großen Gefäße und das histologische Bild einer diffusen parenchymatösen Degeneration aus. Diese Veränderungen sind nach 1-maliger Sulfamethazin-Gabe nicht so stark ausgeprägt wie im gleichen zeitlichen Abstand nach Sulfadimethoxin-Applikation. Bei Verwendung von Sulfadimethoxin treten auch Leberzellnekrosen auf. Am geringsten wird die Leber durch Sulfamethoxydiazin in Mitleidenschaft gezogen, während nach einer 3-maligen Anwendung von Sulfadimethoxin echte Leberzellnekrosen am umfangreichsten zu beobachten sind.

Im allgemeinen gilt die parenchymatöse Degeneration als reversibel, unbekannt sind die Folgen einer Anwendung für eine vorgeschädigte Leber.

In den Nieren ist zunächst die örtlich begrenzte Beteiligung des Nierengewebes an den Prozessen erwähnenswert, die erst nach 3-maliger Sulfadimethoxin-Injektion größere Areale einbezieht. Das mag damit zusammenhängen, daß die Nieren der Vögel über eine relativ große Anzahl von Nephronen verfügen, die in der Regel nicht gleichzeitig gleichsinnig funktionieren. Es kann angenommen werden, daß bei der Elimination eines Sulfonamides die gesamte Niere nicht einheitlich beteiligt ist.

Die ziemlich regelmäßige Erweiterung des Kapselraumes der BOWMAN'schen Kapsel spricht für einen erhöhten Anfall von Glomerulafiltrat. Fraglich erscheint, ob die Sulfonamide Einfluß auf den juxtaglomerulären Apparat nehmen. Vorwiegend werden zylindrische Epithelien der proximalen Tubuli contorti durch alle verwendeten Sulfonamide mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen. In

diesem Bereich erfolgt neben der Reabsorption von Bestandteilen des Primärharnes die aktive tubuläre Sekretion von organischen Säuren, Harnsäure und Fremdstoffen wie z.B. acetylierten Sulfonamiden, Penicillin etc.. Ob die Rückresorption der Sulfonamide über die zum Teil nekrotischen Tubuli noch unverändert möglich ist, bleibt fraglich. Für eine unterschiedlich starke Beteiligung der Tubuli am Ausscheidungsprozeß spricht die unterschiedliche Blutfülle in den peritubulären Kapillaren, die nach Sulfadimethoxin-Applikation besonders deutlich ausgeprägt und nach 72 Stunden noch vorhanden ist. Die proximalen gewundenen Tubuli sind ebenfalls nach Sulfadimethoxin-Gabe am stärksten verändert und zeigen teilweise deutliche Zellschädigungen. In den distalen Tubuli und im Sammelrohrsystem werden schwache Basen und schwache Säuren sezerniert. Bei allen verwendeten Sulfonamiden handelt es sich um schwache Basen, doch zeigen die genannten Nephronteile nur nach Injektion von Sulfamethoxydiazin und Sulfodimethoxin Veränderungen.

Bei den genannten Veränderungen handelt es sich vor allem um reversible Organschäden, wobei die geringere Schadwirkung durch Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin verursacht wird. Die nach Sulfadimethoxin-Mehrfachbehandlung hervorgerufenen Nieren- und Leberveränderungen erscheinen ebenfalls reversibel, zu untersuchen bleibt die Auswirkung der Sulfonamide auf die Metabolisierungs- und Ausscheidungsorgane der kranken Taube. Die degenerativen Veränderungen der Muskulatur im Injektionsbereich sind durch die stark alkalischen Injektionslösungen erklärbar und erscheinen im Rahmen der Behandlung vertretbar.
Auch bei mehrmaliger Verabreichung der Sulfonamide während der Mauserzeit konnten in den Versuchen Störungen in der Federbildung und der Federpigmentierung nicht beobachtet werden, ebensowenig eine erhöhte Blutungsneigung nach Blutentnahme.

Selbst nach Applikation von 300 mg/kg Kgw. sind Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin nur 9 Stunden bzw. 17 Stunden in therapeutisch wirksamer Konzentration im Blut nachzuweisen. Die Tiere zeigen bei dieser Dosierung massive Unverträglichkeitssymptome, erbrechen, verweigern Nahrung und Wasser für etwa 10 Stunden. Diese Ergebnisse stellen in Frage, ob Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin bei der Taube als Injektionstherapeutika angewendet werden sollten.

Sulfadimethoxin ist im Blut nach einmaliger Applikation von 250 mg/kg Kgw. bei der Taube noch nach 24 Stunden in einer Konzentration von durchschnittlich 8,38 mg% nachweisbar. Die Sulfadimethoxin-Konzentration in den einzelnen Geweben ist entsprechend der Sensibilität der zu therapierenden Erreger zu beurteilen. Nach Mehrfachbehandlung ist eine beschleunigte Ausscheidung zu beobachten, die jedoch nicht zur Unterschreitung des Grenzwertes während der 3-tägigen Behandlung führt. Vereinzelt zeigen die Tiere schwach ausgeprägte Unverträglichkeitssymptome, die histologische Untersuchung von Niere, Leber und Injektionsstelle ergaben vorwiegend reversible Organveränderungen.
Unter Berücksichtigung offener Fragen wie Metabolisierung der Sulfonamide bei der Taube und Belastbarkeit kranker Tiere, erscheint Sulfadimethoxin als Injektionstherapeutikum in einer Dosierung von 250 mg/kg Kgw. zur Mehrfachbehandlung bei der Taube einsetzbar.

6. Zusammenfassung

Die Sulfonamide Sulfamethazin, Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin sind Chemotherapeutika mit hoher Aktivität gegen Bakterien und bestimmte Protozoen. Es wird der Verlauf von Sulfonamidkonzentrationen im Blut und Gewebe bei der gesunden Taube nach Verabreichung von Sulfonamidinjektionslösungen in verschieden hohen Konzentrationen und Dosierungsintervallen beschrieben, ebenso die histologische Auswertung von Niere, Leber und Injektionsstelle.

Selbst nach Injektion von 300 mg/kg Kgw. Sulfamethazin oder Sulfamethoxydiazin wird die therapeutisch wirksame Sulfonamidmindestkonzentration im Blut von 5 mg% nach 9,06 bzw. 17,13 Stunden unterschritten. Die Tiere zeigen starke Unverträglichkeitssymptome.
Die Nachdosierung von Sulfamethazin ergab keine deutliche Verlängerung des therapeutischen Blutspiegels.

Nach Applikation von 300 mg Sulfadimethoxin/kg Kgw. wird der Grenzwert nach 34,35 Stunden unterschritten, doch liegen die Sulfonamidspitzenkonzentrationen im Blut im toxischen Bereich. Nach einer Dosierung von 250 mg/kgKgw.hält sich der 5mg%-Wert im Blut 32,76 Stunden, die Verträglichkeit erscheint gut.

24 Stunden p.appl.besteht mit dem durchschnittlichen Wert von 8,03 mg% für Sulfadimethoxin der optimale Nachdosierungszeitpunkt, die Tauben vertragen eine 3-malige Injektion im 24-Stunden-Abstand gut.

Untersuchungen der Sulfonamidkonzentrationen in den Geweben ergaben in der Niere stets die höchsten Konzentrationen. Schnell erfolgt die Ausscheidung von Sulfamethazin, deutlich langsamer, entsprechend den Konzentrationen im Blut, werden Sulfamethoxydiazin und Sulfadimethoxin ausgeschieden. Alle untersuchten Sulfonamide, am ausgeprägtesten Sulfadimethoxin, verursachten pathologische Veränderungen der Niere, Leber und

Injektionsstelle, die Veränderungen erscheinen jedoch vorwiegend reversibel.

Die Ergebnisse stellen in Frage, ob Sulfamethazin und Sulfamethoxydiazin bei der Taube als Injektionstherapeutika angewendet werden sollten.

Vorbehaltlich noch ausstehender Untersuchungen über die Metabolisierung von Sulfadimethoxin bei der Taube und die Wirkung dieses Sulfonamides auf vorgeschädigte Organe, erscheint Sulfadimethoxin bei der Taube als Injektionstherapeutikum in einer Dosierung von 250 mg/kgKgw. im 24-Stunden-Abstand zur Mehrfachbehandlung einsetzbar.

Investigations about treatment by injection in pigeons (Columba livia Gmel., 1789 var. domestica) with sulfamethazine, sulfamethoxydiazine and sulfadimethoxine.

Summary

Sulfonamide sulfamethazine, sulfamethoxydiazine and sulfadimethoxine are chemotherapeutics showing high activity against bacteria and certain protozoa. The range of sulfonamide concentrations is described in the blood and tissue of healthy pigeons after administering sulfonamide solution injections in various high concentrations and dosage intervals. The histological evaluation of kidney, liver and location of injection is described as well.

Even after injections of 300 mg/kg body weight of sulfamethazine or sulfamethoxydiazine, the therapeutic level drops below the therapeutically effective minimum sulfonamide concentration of 5 mg% in the blood after 9.06 or 17.13 hours. The animals show strong signs of intolerability.

Further dosage of sulfamethazine yielded no clear extension of the therapeutic blood level.

After the application of 300 mg sulfadimethoxine /kg body weight the therapeutic level drops below the effective value; however the peak concentrations of sulfonamide extend far into the toxic range. After a dosage of 250 mg/kg body weight, the 5 mg% value is maintained in the blood for 32.76 hours. The tolerability appears to be good.

The optimum time for a further dosage of sulfadimethoxine with an average value of 8.03 mg% is 24 hours after the application; the pigeons can well tolerate three injections 24 hours apart.

Tests of the sulfonamide concentrations in the tissues always yielded the highest concentrations in the kidney. The excretion of sulfamethazine follows rapidly, however the sulfamethoxydiazine and sulfadimethoxine is excreted much more slowly,

corresponding to the concentrations in the blood. All sulfonamides tested, and most distinctly sulfadimethoxine, caused pathological changes in the liver, kidney and location of injection, however the changes appeared to be for the most part reversible.

The results make it uncertain whether sulfamethazine and sulfamethoxydiazine should be used as injection therapeutics in the pigeon.

With reservations due to the still outstanding test results on the metabolisation of sulfadimethoxine in the pigeon and the effect of this sulfonamide on previously damaged organs, sulfadimethoxine seems to be applicable as an injektion therapeutic for the pigeon in a dosage of 250 mg/kg body weight for repeated treatment at 24-hour intervals.

Ensayo sobre la aplicación parenteral de sulfametazina, sulfametoxidiazina y sulfadimetoxina en palomas (Columba livia Gmel., 1789 var. domestica).

Resumen

Las sulfonamidas, sulfametazina, sulfametoxidiazina y sulfadimetoxina, son quimioterápicas con una alta actividad antibacteriana contra microorganismos y también contra algunos protozoos. Se describen las concentraciones de sulfonamidas en la sangre y tejidos, asi como los encuentros histológicos de riñon, higado y zona de inyección en una paloma sana despues de habérsele administrado soliciones de sulfonamidas con diferentes concentraciones y diferentes intervalos de tiempo.

La concentración sanguinea terapeútica de 5 mg% se pierde aùn después de la aplicación de 300 mg/kg a las 9.06 y 17,13 horas para sulfametazina o sulfametadiazina respectivamente. Las aves muestran además signos de intolerancia.

Una nueva aplicación de sulfametazina no mostró una prolongación del tiempo de esta concentración sanguinea.

Al aplicar 300 mg/kg de sulfametoxina se obtuvo el nivel base después de 34,35 horas, pero las concentraciones de sulfonamidas adquiridas están en el ámbito de la toxicidad. Después de una dosis de 250 mg/kg se mantiene la concentraión sanguinea de 5 mg% por 32,75, existiendo una buena tolerancia.

El tiempo óptimo para una nueva aplicación parece ser 24 horas posterior a la primera aplicación con una concentración promedia de 8,03 mg% para sulfadimetoxina. Las palomas pueden adquirir, sin problema, 3 inyecciones con un intervalo le tiempo de 24 horas entre cada una. En relación a la concentración de sulfonamidas en los tejidos el estudio revelo siempre las mayo-

res concentraciones en el riñon. La eliminación de sulfametoxina es rápida. Mucho más lenta y en relación a la concentración sanguinea se eliminan sulfametoxidiazina y sulfadimetoxina.

Todas las sulfonamidas estudiadas, y expecialmente la sulfadimetoxina, causaron cambios patológicos en el riñon, higado y en la zona de aplicación. Estas alteraciones parecen ser generalmente reversibles.

Los resultados ponen en duda la utilización parenteral de sulfametazina y sulfametoxidiazina en la paloma.

Con limitaciones, debiéndose considerar estudios con respecto a la metabolización de la sulfadimetoxina y su efecto sobre organos lesionados, pareciera que la sulfadimetoxina puede ser usada via parenteral como tratamiento en la paloma aplicando consecutivamente la dosis de 250 mg/kg peso vivo cada/24 horas.

7. Literaturverzeichnis

Adamson, R.H.
Bridges, J.W.
Kibby, M.R.
Walker, S.R.
Williams, R.T.
The fate of sulfadimethoxine in primates compared with other species
Biochem. J. 118, 41-45, 1970

Anonym
Beipackzettel
zu Sulfatropin R
Fa. Asid Bonz & Sohn GmbH.

Anonym
Beipackzettel
zu Bayrena-Lösung 20% R
Fa. Bayer

Anonym
Beipackzettel
zu Sulfadimethoxin-Natrium 20% R
Fa. Vemie

Asplin, F.D.
Boyland, E.
Horton-Smith, C.
Treatment of caecal coccidiosis of chickens by sulphonamides
Biochem. J. 40, 11-111., 1946

Astwood, E.B.
Sullivan, J.
Bisell, A.
Tyslowitz, R.
Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the thyroid gland of the rat
Endocrinology 32, 210-225, 1943

Bader, F.
Therapieergebnisse und Blutspiegelbestimmungen mit dem Sulfonamid Ro-4-0517 in der Rinderpraxis
Vet.Med.Diss., Bern, 1964

Bankowski, R.A.
Johnson, R.E.
The binding of sulphonamide drugs to the plasma proteins of chicken blood
Am.J.Vet. Research 10, 282-283, 1949

Benthien, H.-A.
Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des "Sulmet" bei Kälbern und Schweinen nach subcutaner, intramuskulärer und oraler Applikation
Vet.Med.Diss., Berlin, 1959

Berecky, I.
Levels of some depot sulfonamides in the blood of sheep and calves
Folia Veterinaria 20, 79-90, 1979

Blom, L.
Plasma half-lives and the excretion into eggwhite and -yolk of three sulphonamides and pyrimethamine after medication of laying hens
Acta pharmacol. et toxicol. 37, 79-93, 1975

Bornhorst, J.
Der Trimethoprim- und Sulfachlorpyridazingehalt im Blut nach alleiniger und kombinierter intravenöser Injektion sowie nach Applikation einer Kombination über das Trinkwasser bei Legehennen
Vet.Med.Diss., Hannover, 1978

Bottorff, C.A.
Kiser, J.S.
The use of sulfonamides in the control of pullorum disease
Poult. Sci. 26, 335-339, 1947

Bratton, A.C.
Marshall, E.K. jr.
A new coupling component for sulfonamide determination
J.Biol.Chem., Baltimore, 128, 537-550, 1939

Bridges, J.W.
Kibby, M.R.
Walker, S.R.
Williams, R.T.
Species differences in the metabolism of sulfadimethoxine
Biochem. J. 109, 851-856, 1968

Brune, K.
Hühnergranulozyt: Ein Modell für die antimikrobielle Funktion Peroxidase-freier menschlicher Granulozyten
Blut 26, 110-126, 1973

Bünger, P.
Koch, G.
Klinische Untersuchungen mit 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidin
Arzneim. Forsch. 11, 726-736, 1961

Buntenkötter, V.
Der Sulfachlorpyridazingehalt im Blut nach intravenöser Injektion und nach Applikation über das Trinkwasser bei Legehennen, Junghennen und Broilern
Vet.Med.Diss. Hannover, 1977

Cuckler, A.C.
Ott, W.H.
Tolerance studies on sulfaquinoxalin in poultry
Poult. Sci. 34, 867-879, 1955

Dean, W.F.
Price, J.I.
Leibovitz, L.
Effect of feed medicants on baterial infections in ducklings
Poult.Sci. 49, 1380, 1970

Dorn, P.
Sulfonamide und hämorrhagisches Syndrom beim Huhn
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 77, 442, 1964

Dorn, P.
Zur Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung beim Huhn
Vet.Met.Habil., München, 1965

Dost, F.H.
Grundlagen der Pharmakokinetik
2. Aufl., 1968
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Drăghici, C.
Banu, E.
Theodorescu, M.
Enescu, L.
Belu, V.
Prejoianu, C.
Pharmacodynamic research and outlook in using the preparation sulfametin in the veterinary therapeutics
Rev. Cresterea Anim. 25, No. 9, 84-89, 1975

Egger, P.
Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus
Helv.med.Acta 12, 1-113, 1945

Florestano, H.J.
Bahler, M.E.
A critical comparision of the antibacterial properties of commonly employed sulphonamides
J.Am.Vet.Med.Ass. 121, 474-477, 1952

Forth, W.
Henschler, D.
Rummel, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
2. Aufl., 1977
Wissenschaftsverlag, Mannheim/Wien/Zürich

Fust, B.
Böhni, E.
Schnitzer, R.J.
Rieder, J.
Struller, Th.
Experimentelle und klinische Daten über Madribon
Antibiotica et Chemotherapia 8, 32-35, 1960

Gordeuk, S.
Learned, M.
Sulfamerazine and sulfamethazine blood levels in turkeys
Poult. Sci. 27, 329-333, 1947

Gordeuk, S.
Learned, M.
Thorp, W.T.S.
Observations on the chemotherapy of cecal coccidiosis
Vet.Med. 42, 223-228, 1947

Greuel, E.
Amprolium, ein wirksames Coccidiotherapeutikum
Dtsch.Tierärztl. Wschr. 71, 229-234, 1964

Gylstorff, I.
Tettenborn, D.
Zur medikamentös bedingten Panmyelopathie des Huhnes
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 73, 420-422, 1966

Hapke, H.-J.
Arzneimitteltherapie
Enke Verlag, Stuttgart, 1980

Hauser, K.W.
Erfahrungen bei der Bekämpfung der Kokzidiose der Tauben
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 72, 481-482, 1959

Hawkins, P.A.
Sulfamethazine treatment for cecal coccidiosis
Poult. Sci. 12, 459, 1943

Hecht, G.
Junkmann, K.
Langecker, H.
Gloshuber, Ch.
Harwart, A.
Wirtz, S.
Pharmakologie des 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidins
Arzneim. Forsch. 11, 695-700, 1961

Hegner, D.
Sulfonamide
Vorlesungsmitschrift, 1980

Heidrich, H.J.
Benthien, H.-A.
Untersuchungen über die therapeutisch optimale Applikationsart und Dosierung von SULMET bei Rindern, Kälbern und Schweinen durch Blutspiegelbestimmungen unter Berücksichtigung der Verträglichkeit
III. Mitteilung: Untersuchungen an Schweinen
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 73, 205-209, 1960

Heidrich, H.J.
Mülling, M.
Merck, C.C.
Richter, W.
Marcks, Ch.
Untersuchungen über die Sulfonamidkonzentrationen im Plasma und in der Synovia gesunder Rinder bei intravenöser Applikation
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 76, 637-638, 1969

Hera, A.
Neumann, J.
Blood levels and sulphamethoxydiazine compatibility in pigs
Veterinarstvi 20, 311-315, 1970

Hunnius, D.
Pharmazeutisches Wörterbuch
Walter de Gruyter, Berlin/New York,
5. Auflage, 1975

Jaksch, W.
Therapeutische Probleme beim Geflügel
Wien.Tierärztl.Mschr. 58, 298-309, 1971

Johannes, B.
Körfer, K.-H.
Schad, J.
Ulbrich, J.
Bestimmung von Chloramphenicol-Rückständen in eßbaren Geweben
Arch. Lebensmittelhyg. 34, 1-7, 1983

Kietzmann, M.
Die Metabolisierung von Sulfadimidin in der Phase des Initialpeaks
Dtsch.Tierärztl.Wschr. 88, 214-217, 1981

Kietzmann, M.
Beitrag zur Pharmakokinetik von Sulfonamiden beim Geflügel
Vet.Med.Diss. Hannover, 1980

Kiser, M.
Waters, K.
Wieshup, M.I.
Bottorff, C.A.
Sulfonamide blood concentration in chickens and turkey poults
Poult. Sci. 27, 219-222, 1947

Knott, Th.
Knutzsche, A.
Walter, A.M.
Antibakterielle Wirksamkeit des 2-Sulfanilamido-5-methoxy-pyrimidins
Arzneim.Forsch. 11, 684-694, 1961

Krieg, R.
Der Sulfonamidgehalt in Eiern, Blut und Organen vom Weißen Leghorn während und nach einer Behandlung mit dem Sulfonamid Sulmet
1. Mitteilung: Der Sulmetgehalt in den Eiern vom Weißen Leghorn
Arch.Geflügelk. 25, 299-308, 1966

Krieg, R.
Siegmann, O.
Der Sulfonamidgehalt in Blut, Eiern und Organen der Weißen Leghorn während und nach einer Behandlung mit dem Sulfonamid Sulmet
2. Mitteilung: Der Sulmetgehalt im Blut und in den Geweben
Arch.Geflügelk. 26, 166-172, 1967

Kummerfeld, N.
Einfluß von Sulfachlorpyridazin bei Applikation über das Trinkwasser auf Wasserkonsum, Futteraufnahme und Legeleistung beim Huhn
Vet.Med.Diss. Hannover, 1977

List, P.H.
Hörhammer, L.
Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis
Band II, 4. Aufl., 1969
Springer Verlag Berlin/Heidelberg/ New York

Lüders, H.
Lai, K.W.
Beeinflussung der Wasser- und Futteraufnahme durch Medikamenteneinsatz
Bericht des 5. Internationalen Kongresses WVPA, München
Bd. I, 568-577, 1973

Lüders, H.
Lai, K.W.
Hinz, K.-H.
Blut- und Gewebespiegel von Sulfamethazin und Sulfaquinoxalin bei Broilern nach Verabreichung der Medikamente über das Trinkwasser
Zbl. Vet.Med. B 21, 110-118, 1974

MacDiarmid, S.C.
The absorption of drugs from subcutaneous and intramuscular injektion sites
Vet. Bull. 53, 9-23, 1983

MacKenzie, C.G.
MacKenzie, J.B.
Effect of sulfonamides and thioureas on the thyroid gland and basal metabolism
Endocrinology 32, 185-209, 1942

Maclay, M.H.
Slavin, G.
Sulfonamide Investigations
I. The absorption and excretion in dairy cows of sulphapyridine, sulphamexathine, sulphamerazine, sulphadiazine, sulphathiazole and sulphapyrazine
Vet.Rec. 59, 313-317, 1947

Mehner, A.
Hartfiel, W.
Handbuch der Geflügelphysiologie
Teil I und II
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1983

Merck, E.
Index Merck
9. Aufl., 1961
Verlag Chemie GmbH. Weinheim, AG.
Darmstadt

Milovanov, O.V.
Muryi, A.A.
Effects of prolonged administration of sulfadimidine on blood biochemical values in hens
Sbornik Rabot Leningradskii Veterinaryi Inst. 41, 70-74, 1975

Mitrovic, M.
Bauernfeind, J.C.
Sulfadimethoxine therapy of avian coccidiosis
Poult. Sci. 46, 402-411, 1966

Mitrovic, M.
Chemotherapeutic efficacy of sulfadimethoxine against fowl cholera and infectious coryza
Poult. Sci. 46, 1153-1158, 1967

Mitrovic, M.
Sulfadimethoxine in prevention of turkey coccidiosis
Poult. Sci. 47, 314-317, 1968

Neipp, L.
Padowetz, W.
Sackmann, W.
Tripod, J.
Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen Konzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung
Schweiz.Med.Wschr. 88, 835-839, 1958

Neumann, J.
Continuous administration of sulphonamides to fowls of different ages
I. Effect on weight gains and mortality of cockerels
Veterinaria Spofa 14, 4, 233-255, 1972

Nickel, R.
Schummer, A.
Seiferle, E.
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere
Band V
Paul Parey-Verlag, 1973

Nielsen, P.
Rasmussen, F.
Trimethoprim and sulphadoxine in swine
Half-lives, volume of distribution and tissue concentrations
Zbl.Vet.Med. A 22, 564-571, 1975

Padowetz, W.
Schmid, K.
Druey, J.
Die Bestimmung von Sulfonamiden in biologischem Material
Vergleichende Untersuchungen der kolorimetrischen und der radiochemischen Methode an S-Sulfaphenazol
Helv.Chim.Acta 44, 89-94, 1961

Plate, C.
Nachweis von Chloramphenicol in Serum und eßbaren Geweben von Puten mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter Einsatz von ß-Glucuronidase
Vet.Med.Diss. Hannover, 1983

Randall, L.O.
Bagdon, R.E.
Engelberg, R.
Toxicologic and metabolic studies on 2,4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon)
Toxicology 1, 28-37, 1959

Rao, S.V.
Ramaswamy, V.
Studies on the blood level of sulphonamides in poultry
Ind.Vet.J. 51, 220-224, 1974

Rehm, W.R.
Rieder, J.
Zur Untersuchung zur Frage eines therapeutisch wirksamen Blutspiegels bei zwei Sulfonamiden (Sulfamethazin und Sulfadimethosin)
Arch.exper.Vet.Med. 19, 807-812, 1964

Rieder, J.
Physikalisch-chemische und biologische Untersuchungen an Sulfonamiden
1.-3. Mitteilung
Arzneim.Forsch. 13, 81-103, 1963

Righter, H.F.
Worthington, J.M.
Mercer, H.D.
Tissue-residue depletion of sulfamethazine in calves and chickens
Am.J.Vet.Res. 32, 1003-1006, 1971

Sachs, L.
Angewandte Statistik
5. Aufl., 1978
Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York

Säker, G.
Sulfanilamide, speziell Sulfapyridin Eubasinum in der Behandlung der Meningitis Epicemica;
ihre theoretische Bedeutung, Übergangsfähigkeit in den Liquor und Behandlungserfolge
Klin.Wschr. 18/2, 1141-1145, 1939

Scupin, E.
Die Behandlung der Tauben-Kokzidiose mit Amprolium
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 73, 35-37, 1966

Schnitzer, R.J.
Lorenzo De, W.F.
Grunberg, E.
Russomanno, R.
Chemotherapeutic studies with 2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3-diazine (Madribon)
Proc.Soc.exp.Biol. N.Y. 99, 421-424, 1958

Scholtau, W.
Die Bindung der Langzeitsulfonamide an die Eiweißkörper des Serums
Arzneim.Forsch.11, 707-720, 1961

Siegmann, O.
Vergleichende Therapieversuche bei experimenteller Blinddarmcoccidiose der Küken
Berl.Münch.Tierärztl.Wschr. 72, 215-226, 1959a

Siegmann, O.
Sulmet, ein neues Coccidiosetherapeutikum aus der Sulfonamidreihe
Tierärztl. Umschau 14, 412-414, 1959b

Siller, W.G.
in:
Freeman, B.M. ed.
Physiology and biochemistry of the domestic fowl
Vol. 4, 91-104,
Academic Press, London/New York, 1983

Simunek, J.
Neumann, J.
Klepalova, J.
LD_{50}, LT_{50} und Blutspiegel nach der oralen Applikation von Na-Sulfadimidin bei verschieden alten Küken
Vet.Med.Praha 13, 619, 1968

Simunek, J.
Hegerova, E.
Koudelkova, L.
Jaros, J.
Svec, J.
Sulfadimidin-Blutspiegel bei 3 Altskategorien der Haushenne nach verschiedenen Applikationsweisen von Na-Sulfadimidin
Veterinaria Spofa 15, 35-42, 1973

Simunek, J.
Tierartspezifischer und altersgerechter Einsatz von Sulfonamiden
Mh.Vet.Med. 33, 812-814, 1978

Simunek, J.
Vanova-Koudelkova, L.
Krunto-Radova, T.
Hegerova, E.
Vranova, E.
Influence of some sulfonamides, with or without ascorbic acid, on the phagocytic activity of neutrophils in the blood of swine Biologizace a Chemizace Zivocisne Vyroby-Veterinaria 18, 1, 49-59, 1982

Stankova, Z.
Simunek, J.
Hegerova, E.
Acute toxicity of tablets containing sulfamethazine and sulfamethazine with trimethoprim in chickens allotted to 2 age groups. Biologizace a Chemizace Zivocisne Vyroby-Veterinaria 14, 461-469, 1983

Swales, E.W.
On the chemotherapie of cecal coccidiosis (Eimeria tenella) of chickens Canad.J.Res. 22, 131-140, 1944

Tsunoda, K.
Drug-resistant chicken coccidia (Eimeria tenella) and experimental treatment of chickens infected with them Nat.Inst.Anim.Hlth.Quart. 133-141, 1963

Ullrich, W.
Blutspiegelbestimmungen mit dem Sulfonamid Ro 4-0517 Sulfadimethoxin Wien. tierärztl.Mschr. 50, 1963

Vintan, A.
Moldoyan, M.
Biruescu, A.
Pop, P.
Sulfamethoxypirimidina (Bayrena) la gâini: studiu farmacodinamic comparativ eu sulfamethoxypiridizina (Kinex) Ser.Med.veterin. 11, 247-261, 1968

Vogel, K.
Taubenkrankheiten
Aus der Reihe: Die Taube
2. Auflage
VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag, Berlin, 1970

Vogel, K.
Die Taube
Taubenkrankheiten
Verlag J. Neumann-Neudamm
Melsungen/Berlin/Basel/Wien, 1980

Waletzky, E.
Hughes, C.O.
The relative activity of sulfanilamides and other compounds in avian coccidiosis (Eimeria tenella)
Am.J.Vet.Res. 7, 365-373, 1946

Walter, A.M.
Heilmeyer, L.
Antibiotika-Fibel
Antibiotika und Chemotherapeutika
3. Aufl., 1969
Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Welsh, M. et al.
The fate of 1/2 gr/lb body weight of seven sulphonamides in seven animal spezies
Proc.An.Meeting U.S. Livestock Sanitary Assoc. 50, 213-234, 1946

Witzgall, H.
Die Blut-Liquorverteilung von Arzneimitteln an dem Beispiel der gebräuchlichsten Sulfonamide
Ärztl.Wschr. 8, 643-645, 1953

Wöhler, F.
Otte, W.
Jung, H.
Die Bindung des 2-Sulfanilamido-5-methoxy-Pyrimidins an Eiweiß und seine Spiegel in Serum, Geweben, Liquor und Galle
Arzneim.Forsch. 11, 736-739, 1961

Wöhler, F.
Speckmann, L.
Über Eiweißbindung, Blut-, Liquor- und Gewebespiegel neuer Sulfonamide
Arzneim.Forsch. 10, 859-869, 1960

8. Kürzelverzeichnis

Blutentn.	Blutentnahme
C.T.	Cholera Toxoid
i.m.	intramuskulär
Inj.	Injektion
i.v.	intravenös
Kgw.	Körpergewicht
Na-Salz	Natrium-Salz
pFlg	polymeres Flagellin
pks	Dissoziationskonstante
p.o.	per os
p.p.m.	parts per million
s.c.	subcutan

Herrn Prof.Dr.J.Kösters danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die unermüdliche Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.

Herrn Dr.H. Jakoby danke ich für die Betreuung der Arbeit.

Frau Prof.Dr.I.Gylstorff danke ich für die freundliche Unterstützung bei der histologischen Beurteilung.

Einen besonderen Dank sage ich auch Herrn Dr.W.Beuter, der mir wertvolle Hilfe leistete.

Ganz herzlich möchte ich allen Mitarbeitern des Institutes danken, die mich bei der Durchführung der Versuche unterstützt haben, besonders Herrn Dr. Krämer und Herrn Dr. Siebentritt.

Lebenslauf

Name	Petra Aufinger
Eltern	Hubert Aufinger Ingeborg Aufinger, geb. Dorn
1956	3. Oktober geboren in Hof
1963-1967	Volksschule Konradsreuth
1967-1977	Jean-Paul-Gymnasium Hof
1977	Abitur
1977-1983	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1983	Tierärztliches Staatsexamen und Approbation
1983-1984	Doktorandin am Institut für Geflügelkrankheiten der Tiermedizinischen Fakultät München